

Morbilidad y patología cardiaca en el hijo de madre diabética

PROYECTO FIN DE MÁSTER
CONDICIONANTES GENÉTICOS,
NUTRICIONALES Y AMBIENTALES DEL
CRECIMIENTO Y DESARROLLO

GORETTI GÓMEZ TENA
14/09/2012



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

TUTOR:

PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA: FELICIANO RAMOS

COLABORADOR:

ADJUNTO UNIDAD NEONATAL HOSPITAL INFANTIL MIGUEL SERVET: DELIA ROYO

INDICE

	Página
Resumen del trabajo	3
Justificación y objetivos	6
Introducción	9
Material y métodos	28
Resultados	36
Discusión y limitaciones	56
Conclusiones e implicaciones futuras	66
Bibliografía	70

Resumen

Objetivos: El objetivo principal es determinar la frecuencia de patología neonatal en hijo de madre diabética descrita en la literatura, ya que son cuadros algunos graves que pueden comprometer la vida y otros frecuentes que generan costes de hospitalización y de control ambulatorio. Además, relacionamos estas patologías con características maternas, y analizamos su repercusión posterior para intentar indicar cuál es la población de riesgo y optimizar así los recursos. **Material y métodos:** Analizamos los hijos de madre diabética nacidos en el Hospital Materno Infantil Miguel Servet entre los años 2009- 2011. Realizamos un estudio observacional retrospectivo, descriptivo y comparativo, con datos del servicio de historias clínicas, con n=198. **Resultados:** Existe relación significativa entre la prematuridad y la ecocardiografía patológica ($p=0.016$) así como entre la necesidad de ingreso hospitalario, el RPF, el distres y la hipoglucemia ($p=0.000$; 0.025 ; 0.010 ; 0.000) Sin embargo, no hemos encontrado significación estadística con el tipo de diabetes materna. Las malformaciones son más frecuentes en niños con hipoglucemia que requiere tratamiento intravenoso RR 11,413 (4,471-29,132). La Hb A1c se relaciona con el peso al nacimiento mayor del p90 ($p=0.000$) y con la hipoglucemia neonatal que precisa tratamiento intravenoso ($p=0.019$) pero no con las malformaciones. **Conclusiones:** la mortalidad perinatal se sitúa en un 1%. No hallamos relación entre el tipo de diabetes materna insulino dependiente y las malformaciones en el recién nacido. La Hb A1c puede actuar como medidor de riesgo de alteración metabólica, pero no de malformación en estos niños.

Objectives: The main objective is to determine the frequency of neonatal pathology of diabetic mother son described in the literature, as are tables that can compromise some serious life and other costs that generate frequent hospitalization and outpatient monitoring. Moreover, these conditions relate to maternal characteristics, and analyze their impact later to try to indicate what the population at risk and optimize resources. **Methods:** We analyzed the children of diabetic mothers born in the Maternity Hospital Miguel Servet in the years 2009 to 2011. We conducted a retrospective observational study,

descriptive and comparative data from the medical records service, with $n = 198$. **Results:** There is significant relationship between prematurity and pathological echocardiography ($p = 0.016$) and between the need for hospitalization, the rpbf, distress and hypoglycemia with echocardiography ($p = 0.000, 0.025, 0.010, 0.000$) No however, we found no statistical significance with the type of maternal diabetes. Malformations are more common in children with hypoglycaemia requiring intravenous treatment RR 11.413 (4.471 to 29.132). Hemoglobin A1c is associated with increased birth weight of p90 ($p = 0.000$) and neonatal hypoglycemia that required intravenous treatment ($p = 0.019$) but not with malformations. **Conclusions:** perinatal mortality is at 1%. We found no relationship between maternal insulin dependent type of diabetes and malformations in the newborn. The Hb A1c meter can act as metabolic disorder risk, but no malformation in these children.

Justificación y objetivos

La diabetes gestacional (DG) es una de las complicaciones más frecuentes en la mujer embarazada, con influencia directa en el futuro de ella y su hijo, no solo en la etapa fetal, sino también sobre el recién nacido, la niñez, adolescencia y probablemente en la vida adulta. (1)

Están descritas muchas alteraciones asociadas a esta patología y a la diabetes gestacional, como el riesgo de peso bajo, macrosomía en 30-35%, lo que contribuye a distocia y lesiones asociadas al nacimiento, asfixia, síndrome de dificultad respiratoria, cardiomiopatía o alteraciones metabólicas como hipoglucemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Además se observan dos a cuatro veces más policitemia e hiperviscosidad (que coadyuvan a hiperbilirrubinemia y muerte fetal). Las malformaciones congénitas y la posibilidad de ingreso por requerir una terapia intensiva aumentan hasta cuatro veces en comparación con la población general. Así también, el riesgo de muerte perinatal se incrementa de dos a cinco veces. (2) (3)

El objetivo principal de este trabajo es determinar la frecuencia de patología neonatal en hijo de madre diabética ya descrita en la literatura, y nombrada anteriormente, como macrosomía neonatal, CIR, malformaciones del SNC y cardíacas, hipoglucemias que precisan perfusión iv, hiperbilirrubinemia y policitemia; ya que son cuadros algunos graves que pueden comprometer la vida del paciente y otros frecuentes que generan costes de hospitalización y de control ambulatorio, por ello también reflejamos la necesidad de ingreso y días de estancia en UCI neonatal y/ o servicio de neonatal.

Por otra parte identificaremos la relación de estas patologías con características maternas como son el tipo de diabetes (gestacional insulinodependiente o pregestacional), el grado de control metabólico y algunas variables clínicas como la edad gestacional y materna, otras patologías intercurrentes durante la gestación, tipo de parto, consumo de tabaco u otros tóxicos, y su repercusión en la morbilidad materna y perinatal.

Además analizamos la relación entre diabetes gestacional insulinodependiente y pregestacional e hipertrofia septal/otras malformaciones cardíacas, y su evolución posterior. De la misma forma relacionar marcadores

de control del embarazo como la hemoglobina glicosilada materna o la asociación de otras patologías con la presencia de alteraciones significativas en la ecocardiografía de control, indicando, de esta manera cuál es la población de riesgo y optimizar así el seguimiento ambulatorio de estos pacientes.

Con este estudio, queremos hacer énfasis en el hecho de que la prevención de las complicaciones de la diabetes en la gestación es de gran importancia, ya que es un fenómeno que condiciona un pronóstico materno-fetal adverso durante el embarazo y mayor morbimortalidad neonatal. Esto es posible con el logro de una atención integral y multidisciplinaria a la embarazada, que garantice que el control metabólico durante el embarazo sea óptimo, disminuyendo al máximo el riesgo tanto para la gestante como para el neonato; además de realizar una actuación adecuada en el recién nacido, conociendo sus características.

Esperamos que esto sirva para enriquecer el conocimiento que se tiene sobre esta patología en nuestra población, lo que redundará siempre en beneficio de todas las gestantes diabéticas y sus hijos.

Introducción

DIABETES GESTACIONAL Y PREGESTACIONAL: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La diabetes es una enfermedad determinada genéticamente, con alteraciones del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas junto con deficiencia relativa o absoluta de la secreción de insulina, con grados variables de resistencia. Se distingue por hiperglucemia en ayuno y síntomas como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida inexplicable de peso. En pacientes con larga evolución aparecen complicaciones microangiopáticas, en especial renales y oculares, así como macroangiopáticas con afectación de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y neuropatía. La gravedad de la enfermedad depende de la patogénesis subyacente, del grado de deficiencia de la acción de la insulina, de la participación de factores ambientales y del daño progresivo de diversos tejidos. (4)

La diabetes gestacional tiene como característica la intolerancia a los hidratos de carbono que resulta en hiperglucemia de variable intensidad con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo, concretamente durante el segundo trimestre de gestación. Esto no excluye la posibilidad de que la intolerancia pueda haber existido antes del embarazo pero no fue previamente conocida. La definición se aplica independientemente de si es necesario o no el uso de insulina o si la condición persiste después del embarazo. (5) (6)

La fisiopatología de esta afección está relacionada con hormonas placentarias, como: somatotropina coriónica placentaria, prolactina, cortisol y glucagón, que tienen efecto antagonista a la acción de la insulina, lo cual disminuye la tolerancia a la glucosa e incrementa la resistencia a esta hormona, por lo que pueden bloquearla parcialmente a partir de la vigésima cuarta semana de la gestación humana –por eso se dice que el embarazo es un estado diabetogénico *per se*. (7)

La gestación en mujeres previamente diabéticas es un suceso diferente: se considera embarazo de alto riesgo ya que las complicaciones que pueden llegar a sufrir la madre y los hijos son muy graves.

El término “hijo de madre diabética” (HMD) se refiere al feto o recién nacido hijo de una madre que padece diabetes mellitus ó diabetes inducida por el embarazo. Cuando estamos frente a una mujer gestante y que al mismo tiempo se sospecha que está enferma con diabetes mellitus pregestacional o gestacional, es importante establecer el tipo de diabetes, para ello se emplean dos tipos de clasificaciones (8) (9):

1. **Clasificación de White**, de uso común en muchos centros de alto riesgo, nos permite valorar la edad de inicio, la duración del trastorno y las complicaciones. Es utilizada principalmente para comparar grupos de recién nacidos. Algunas desventajas que presenta esta clasificación son: inconsistencia del grupo A, es muy prolija y no toma en cuenta el grado de control metabólico
2. **Clasificación del National Diabetes Data Group**, se basa en la fisiopatología de la hiperglucemia y tiene la ventaja de ser más sencilla para caracterizar los embarazos diabéticos (cuadro 1)

Cuadro # 1. Nomenclatura del National Diabetes Data Group^{3,4}

Clase	Descripción
Diabetes mellitus: 1. Tipo 1 2. Tipo 2	Insulinodependiente No insulinodependiente 1. Sin obesidad 2. Con obesidad
Otros tipos:	Asociada a: 1. Enfermedad pancreática 2. Endocrinopatías 3. Tratamientos farmacológicos 4. Anomalías del receptor de insulina 5. Ciertos síndromes genéticos
Tolerancia inapropiada a la glucosa.	1. Sin obesidad 2. Con obesidad 3. Asociada a ciertas condiciones
Diabetes gestacional	La diabetes comienza (o es reconocida) durante el embarazo. Riesgo por encima de lo normal de complicaciones perinatales. La intolerancia a la glucosa puede ser transitoria, pero con frecuencia recidiva. El diagnóstico exige como mínimo dos valores anormales de glucemia en una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 3 horas de duración (100g de glucosa). Ayuno: $\leq 105\text{mg/dL}$ 1 hora: $\leq 190\text{mg/dL}$ 2 horas: $\leq 160\text{mg/dL}$ 3 horas: $\leq 145\text{mg/dL}$

CONTEXTO HISTÓRICO DE LA DIABETES

Arateus de Cappadocia, en el siglo II de la era cristiana, le dio a esta afección el nombre de diabetes, vocablo que proviene del griego día = a través y bainein = ir o pasar (paso rápido de agua o xifón), refiriéndose al signo pivote que es la eliminación exagerada de agua por el riñón. Heinrich Gottlieb Bennewitz reportó el primer caso en 1824. En 1900, se describió la asociación entre hiperglucemia materna secundaria a diabetes e incremento de la morbilidad perinatal.² W.P. Jackson reportó en 1952 macrosomía en los recién nacidos hijos de madres con diabetes. En 1964, O'Sullivan y Mahan publicaron los criterios de la prueba de tolerancia a la glucosa oral en el embarazo, vigentes a la fecha. (10) (11) (12)

Al final del siglo XIX era imposible concebir la idea de que la diabetes y la gestación pudieran coexistir porque las mujeres diabéticas tenían serios problemas para embarazarse y, en caso de lograrlo, la tasa de mortalidad materno-infantil era tan elevada que no llegaban al final de la gestación. Con el descubrimiento y la comercialización de la insulina, el pronóstico de las pacientes con diabetes mejoró en forma importante, lo que además permitió que el embarazo fuera posible. Con ello, disminuyó la mortalidad materno infantil. Sin embargo, persistían complicaciones de difícil manejo. La hipertensión y la toxemia ocurrían con más frecuencia en la población general, la mortalidad infantil era del 18%, y más del 50% de los recién nacidos eran macrosómicos. La tasa de malformaciones congénitas mayores, múltiples y mortales era cuatro a seis veces mayor que en la población en general y ocupaba los primeros lugares como causa de mortalidad infantil en hijos de madres diabéticas.(13)

EPIDEMIOLOGÍA DIABETES DURANTE LA GESTACIÓN

La frecuencia de las alteraciones metabólicas de los hidratos de carbono en la población general y en las gestantes no suele ser muy alta, se observa en 4 a 6 partos por cada 1000, para las pregestacionales y de 4 a 5 partos por cada 100 para las diabéticas gestacionales (14)

Las cifras varían de un lugar a otro. Así, en los Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia es de 1 a 8%, mientras que en el ámbito mundial su variación oscila entre 1 y 5%. (15) (16) En México, la incidencia es 11% en la población general. Según Norlander y colaboradores, el riesgo de morbilidad en el recién nacido es de 23%. (17). La mortalidad de la diabetes gestacional ha disminuido de 6.7 a 0.5% (18) (19).

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes en el año 2007 habría 230 millones de personas con diabetes mellitus (DM) en el mundo, con una prevalencia del 4% en países desarrollados (92 millones) y del 3.3% en países en desarrollo (76 millones). Se estima que para el año 2025 habrá 350 millones de personas con DM y en los países en desarrollo 280 millones (20). En los Estados Unidos de Norteamérica se estima que el 4% de los embarazos se complica con DM gestacional, y que del 0.2-0.3% de las embarazadas ya presentaban DM antes del embarazo, de tal manera que en ese país cada año puede haber más de 150 mil hijos de madres con DM (HMD) (21)

En España, la incidencia de diabetes gestacional (DMG) varía mucho dependiendo del estudio y del área geográfica. La incidencia de DMG hallada en un estudio realizado en Avilés en 2003 es de 4.7%, totalmente superponible a la encontrada por Gorgojo Martínez et al (22), en la zona suroeste de Madrid en 1999 (4,8%), o por la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital La Paz de Madrid en 1989 (4,5%), y algo superior a la estimada por Jiménez-Monleón et al en Granada en 1995 (2,5%) (23). En conjunto, parece que en la población autóctona española, en gestantes no seleccionadas y con los criterios clásicos (O'Sullivan y Mahan) de interpretación de la SOG, la incidencia de DMG oscila entre el 3 y el 5% (24)

ETIOPATOGENIA

La diabetogenicidad del embarazo se debe a una gran resistencia a la insulina, disminuyendo la glucosa periférica y como respuesta hay un incremento en la utilización del glucógeno hepático, así como incremento de la concentración de glucosa plasmática. Esta resistencia se observa predominantemente en el tejido muscular, disminuyendo la actividad de las enzimas fosfofructocinasa y cinasa pirúvica; por consecuencia, hay disminución de la glicólisis en el tejido muscular y aumento de ácidos grasos libres, debido a mayor actividad de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (25).

La diabetes durante la gestación puede generar trastornos importantes en el primer trimestre, puesto que la hiperglucemia materna no controlada origina hiperglucemia fetal incrementando el riesgo de malformaciones congénitas y bajo peso para la edad gestacional (26).

Después de las 20 semanas de gestación, las secuelas que se presentan se deben sobre todo a un estado de hiperinsulinemia fetal que puede generar macrosomía, hipoxia, asfixia, y después del nacimiento síndrome de dificultad respiratoria, ictericia y policitemia; generando de esta forma, un riesgo importante para desarrollar secuelas neurológicas

La hipótesis de Pedersen (27) de que en el HMDM la hiperglucemia materna condiciona un aumento en la producción de insulina por el feto, con la subsecuente hiperplasia de las células beta de los islotes de Langerhans, ha sido “ampliada” al considerar que otros combustibles diferentes a la glucosa, como aminoácidos y cuerpos cetónicos, estimulan al páncreas fetal. En la mujer embarazada la DM puede originar que se manifieste la enfermedad (diabetes gestacional), descompensación que lleve a cetoacidosis, toxemia, infección de vías urinarias, polihidramnios, agravamiento del proceso microvascular (nefropatía, retinopatía, entre otros); en el producto puede ocasionar diversas complicaciones según la etapa en donde actúe, ya sea fetal, parto, neonatal inmediato o a largo plazo. (28)

Los efectos fetales durante el primer trimestre de la gestación se deben a la hiperglucemia materna, la cual causa defectos mayores en la embriogénesis y abortos espontáneos. En el segundo y tercer trimestre, ocurre una hiperinsulinemia fetal y macrosomía. Los estudios animales han demostrado que la hiperinsulinemia crónica fetal crea alteraciones metabólicas que aumentan el consumo de oxígeno y la hipoxia fetal, y la placenta es incapaz de responder a la demanda metabólica. La hipoxemia fetal contribuye a incrementar la mortalidad, la acidosis metabólica, alteraciones en la distribución del hierro fetal y un aumento de la eritropoyesis. Esta síntesis aumentada de eritropoyetina conlleva policitemia, que provoca un incremento de la producción de catecolaminas las cuales provocan hipertensión e hipertrofia cardíaca, y puede contribuir a la muerte fetal en los embarazos mal controlados de madres diabéticas.

Como la masa de células rojas está incrementada en el feto, hay una redistribución de hierro con deficiencia del mismo en los órganos en desarrollo, lo que puede contribuir a miocardiopatía y alteraciones en el neurodesarrollo y en la maduración pulmonar.

El exceso de nutrientes durante el pobre control glucémico en la madre diabética produce un incremento de la insulina fetal, lo que a su vez causa un aumento en el crecimiento fetal, particularmente en los tejidos insulino-dependientes como el hígado, músculo, y grasa subcutánea, resultando en macrosomía (definido como peso al nacimiento mayor de 4000 gr o más del percentil 90 para la edad gestacional).

La hiperglucemia materna contribuye a la hiperglucemia fetal que resulta en una hiperinsulinemia fetal y por consiguiente hipoglucemia neonatal. La hiperinsulinemia fetal además estimula los almacenes de glucógeno en el hígado, y aumenta la actividad de las enzimas hepáticas responsables de la síntesis lipídica, por lo que se acumula grasa en el tejido adiposo. Estos efectos metabólicos pueden contribuir en las complicaciones a largo plazo del hijo de madre diabética, como obesidad, diabetes Mellitus tipo 2 o síndrome metabólico (29)

MANIFESTACIONES PRENATALES

Como hemos comentado anteriormente, la macrosomía fetal es una de las consecuencias de la diabetes materna. Es la principal causa de morbilidad neonatal y de complicaciones intraparto en este tipo de gestación. (30)

Se presenta entre el 15-45 % (31) de los embarazos complicados con diabetes, contribuyendo a aumentar en estos la frecuencia de trauma fetal intraparto, el índice de hipoglucemia neonatal, la tasa de cesárea y la frecuencia de hemorragia materna posparto, así como la asfixia perinatal, los traumatismos musculoesqueléticos y las lesiones de los nervios periféricos como causa obstétrica.

La asociación entre diabetes mellitus materna y recién nacido macrosómico fue reportada por primera vez por *Allen* en 1939, y *Farquhar* en 1959, publica la clásica descripción fenotípica del hijo de madre diabética: "rollizo", con facies abultada y "mofletuda", panículo adiposo aumentado y aspecto "pletórico". Esto ha sido corroborado posteriormente por otros autores, quienes incluso han planteado que presenta aspecto de "jugador de football rugby". (32)



Ilustración 1. Fenotipo clásico del hijo de madre diabética (32)

Asimismo, otros investigadores refieren que este tipo de macrosómico tiene características propias que lo diferencian del macrosómico hijo de no diabética: está aumentada la circunferencia abdominal, y el diámetro torácico y de los hombros, de modo que la relación tórax/cabeza está elevada (macrosómico asimétrico).

En 1933, *Skipper* planteó la hipótesis de que el exceso de adiposidad del HMD era una consecuencia de la hiperglucemia materna y de un aumento de la transformación de los carbohidratos en grasa, mientras que el páncreas fetal no sufría cambios. Dos décadas después, en 1954, *Pedersen* propuso el mecanismo fisiopatológico de la macrosomía en los HMD, y elaboró la hipótesis ampliamente aceptada de "la hiperglucemia-hiperinsulinemia", y de acuerdo con ella, la hiperglucemia materna causa hiperglucemia e hiperinsulinemia fetales, siendo esta última la responsable directa del aumento exagerado de peso que se aprecia en estos fetos (33)

La hiperglucemia fetal causada por la diabetes en la madre puede exacerbar el proceso expansivo insular, explicándose así el aumento del tamaño del páncreas que presentan los HMD, en los que la masa de islotes pancreáticos constituye el 10 % del total de la masa pancreática. El exceso de insulina facilita el crecimiento fetal por medio de 2 mecanismos: por un lado, la insulina induce un aumento de los procesos anabólicos, es decir, incrementa la utilización celular de la glucosa y su depósito intracelular en forma de glucógeno, específicamente, en el hígado y el músculo esquelético; promueve la incorporación de los aminoácidos a las proteínas y la síntesis de estas, y disminuye el catabolismo proteico y la lipólisis; y por otro, actúa como factor de crecimiento, y produce hipertrofia e hiperplasia de los tejidos sensibles a su acción (hígado, músculo esquelético, corazón, bazo, timo y adrenales), lo que provoca finalmente un aumento exagerado del tamaño fetal.

El sobrecrecimiento fetal clínicamente significativo en los HMD, ocurre principalmente durante el tercer trimestre. Durante las últimas semanas del embarazo, los fetos de madre diabética depositan 50-60 % más de grasa, por norma, que los fetos de madre no diabética. Estudios histológicos practicados a estas criaturas muestran que el aumento del tamaño de las vísceras fetales

es causado por un aumento en el número de células, y no simplemente por un aumento en el tamaño celular, lo que se debería al efecto estimulante del crecimiento de la insulina y no al mero efecto del exceso de sustrato. En los HMD el diámetro biparietal es normal, mientras que la circunferencia abdominal aumenta a partir del séptimo mes, lo que indica que solo hay crecimiento de los tejidos sensibles a la acción de la insulina.

Los factores de riesgo principales que pueden estar relacionados con la macrosomía fetal son la obesidad materna, DM con pobre control metabólico de las semanas 20 a 30 de gestación, multiparidad, el antecedente de parto previo de un hijo macrosómico y el aumento excesivo de peso durante el embarazo (mayor a 15 Kg). (34)

Las malformaciones congénitas se presentan de 2 a 4 veces más que en la población general. En el 5-8% de los HMD las malformaciones congénitas graves explican la mitad de las muertes perinatales, lo que representa la principal causa de fallecimiento en estos niños. Los HMDM dependientes de insulina tienen un riesgo de 2 a 8 veces mayor, a diferencia de la diabetes gestacional que no ocasiona una mayor incidencia de defectos congénitos. La frecuencia de anomalías aumenta con la gravedad de la DM, ya que en los HMD se observan hasta en el 33% de los casos. Se ha reportado un amplio espectro de anomalías en el HMD. (28) En orden de frecuencia se presentan: 1) Alteraciones del sistema nervioso central; 2) Cardiopatías congénitas, y 3) Alteraciones músculoesqueléticas. Los defectos del cierre del tubo neural, entre los que se incluyen anencefalia y mielomeningocele, se presentan con una frecuencia del 2%, 10 veces mayor a la frecuencia de la población general. Cuando hay polihidramnios asociado a DM (0.7-2.8% de los casos) en un 45% hay defectos del cierre del tubo neural, más del 80% corresponde a anencefalia; en 30% hay anomalías del tubo digestivo. Entre las cardiopatías congénitas que se muestran con una frecuencia del 1.7-4% son típicas la transposición de los grandes vasos, la coartación aórtica y las comunicaciones interventricular e interauricular. De las alteraciones músculo-esqueléticas, la más representativa es el síndrome de regresión caudal (0.2-0.5% de los casos de HMDM), 200 veces mayor que en la población general y se incluyen alteraciones anorrectales (atresia anal), vertebrales (40%), urológicas (20%),

genitales (20%) con grados variables de fusión de extremidades (sirinomelia). Una alteración transitoria que se presenta casi exclusivamente en el HMD es el microcolon o síndrome de Davies, que se manifiesta con obstrucción intestinal al colon por enema y responde a manejo conservador. En el HMD hay arteria umbilical única en el 6.4%, 5 veces más que en la población general y en una tercera parte de estos casos hay otras malformaciones como polidactilia, anomalías vertebrales, pie equinovaro, anomalías genito-urinarias y cardiopatías. (35) (36)

La mayoría de las malformaciones congénitas ocurren a etapas tempranas de la gestación, por lo que no pueden ser atribuidas a la hiperinsulinemia fetal. El páncreas fetal no produce insulina hasta el día 100 de la gestación, y la importancia funcional de la insulina probablemente ocurre entre la semana 26 y 27 de gestación. Las malformaciones son causadas pues por la hiperglucemia durante los periodos críticos de organogénesis en el estadio embrionario precoz. (37) Se han sugerido varios mecanismos teratogénicos en los tejidos embrionarios, incluyendo alteraciones en el metabolismo del inositol, del ácido araquidónico y prostaglandinas, la formación de sorbitol, la glicosilación de proteínas y la génesis de ROS.

Se ha relacionado el riesgo de malformaciones congénitas con el control glucémico materno reflejado en la cifra de hemoglobina glicosilada durante la gestación. Milles et al (38), no encontraron relación entre el control glucémico de las mujeres durante el periodo de organogénesis y el riesgo de malformaciones congénitas, pero Greene et al (39) encontraron un riesgo mayor cuando la mujer tenía cifras de Hba1 mayores de 14.4 que cuando era menor de 9.3, lo que sugería que un pobre control metabólico incrementaba el riesgo de malformación; lo que posteriormente se ha demostrado en varios estudios. (40).

Dentro de las malformaciones, un capítulo aparte merecen los desórdenes cardíacos. Son muy comunes en el hijo de madre diabética, aunque los defectos mayores son casi exclusivos de la diabetes tipo 1. El 30 % de los hijos de madre diabética presentan malformaciones cardíacas.

Aproximadamente la mitad de los defectos son troncales incluyendo trasposición de grandes vasos, persistencia tronco arterioso o ventrículo único.

Otros desórdenes cardíacos que se ven en todos los tipos de diabetes incluyen la hipertrofia septal, estenosis subaórtica, defectos septales....Hay que tener en cuenta que la mayoría se resuelven espontáneamente en 2 semanas, y la hipertrofia septal en 4 meses. La cardiomegalia también es común, y asociada a otras patologías cardíacas puede causar un aborto tardío (41). Los mecanismos por los cuales se produce esta hipertrofia no se conocen. Parece ser que la hiperglucemia e hiperinsulinemia causan hipertrofia del miocito y disfunción del mismo. No se sabe la implicación de los factores de crecimiento "insulin-like" en la fisiopatología de la hipertrofia ni el grado en el que los miocitos inmaduros son más sensibles a la hiperglucemia. Se cree que la sobreproducción de superóxido por la respiración mitocondrial jugaría un papel esencial, ya que conlleva un mal funcionamiento celular y la expresión de genes inflamatorios. La generación de productos glicosilados es el resultado inevitable de los niveles elevados de glucosa en plasma y en el citosol. En la diabetes, estos productos incluyen carboximetil y carboxietil-lisina entre otros (42)

El crecimiento intrauterino retardado es otra grave complicación de la diabetes durante el embarazo. Se considera a un recién nacido cuya somatometría quede por debajo del percentil 10 para la edad gestacional correspondiente en las curvas de crecimiento intrauterino, o bien, a un nacido a término o postérmino con un peso menor a 2,500 g. Esta situación ocurre en el 20% de los casos del HMD, sobre todo en los casos en donde hay una afectación microvascular que restringe el adecuado aporte de nutrientes. Puede ocurrir si la diabetes materna se asocia con enfermedad vascular, particularmente cuando la madre es hipertensa o tiene preeclampsia, y se asocia con una mayor frecuencia a otras anomalías, como disfunción placentaria, por lo que en estos pacientes el riesgo es mayor, ya que además de los problemas propios del HMD, se le agregan las complicaciones de la disfunción placentaria. (43)

MANIFESTACIONES PERIPARTO

El trauma obstétrico está en relación directa a macrosomía fetal, ya que si se obtiene por vía vaginal puede haber trabajo de parto prolongado, distocia de hombros o fracturas óseas. Las lesiones más comunes son asfixia, fractura de clavícula, de húmero, parálisis del plexo braquial; en caso de trauma obstétrico grave puede haber parálisis diafragmática y hemorragia intracraneana.

La asfixia perinatal se presenta en el 30-40% de los casos de HMD con afectación multiorgánica, sobretodo en sistema nervioso central, corazón y riñón. Dentro de las causas maternas se incluyen al mal control de la glucemia, en particular durante el trabajo de parto; la elevación de la presión arterial, ya sea por hipertensión o por toxemia; desproporción pélvicocefálica, que lleva a un trabajo de parto prolongado; distocia de hombros, entre otros. Dentro de las causas fetales están la prematuridad y sus complicaciones y las consecuencias de la macrosomía fetal. (44)

En diabetes mal controlada, la hiperglucemia con cetoacidosis se relaciona de forma inversa con el flujo placentario, debido al incremento materno de la concentración de catecolaminas, que contribuye a la hipoxia fetal. Las concentraciones aumentadas de hemoglobina glicosilada también influyen, ya que se incrementa la afinidad de la hemoglobina materna por el oxígeno, lo que disminuye la po_2 uterina con menor llegada de oxígeno al feto. Además un descenso crónico del 2,3 DPG materno también puede aumentar la afinidad materna por el oxígeno (45).

COMPLICACIONES METÁBOLICAS

HIPOGLUCEMIA:

Se define al obtener en las primeras 72 horas cifras de glucemia menores a 20 mg/dL en el neonato pretérmino, de 30 mg/dL en el de término, y menores a 40 mg/dL en ambos casos después de las 72 horas. Es la complicación que con mayor frecuencia se observa en el HMD, hasta en el 60% de los casos. El mayor riesgo es en las primeras 72 horas del nacimiento, en especial durante las primeras 4 a 6 horas. Las manifestaciones clínicas van desde alteraciones sutiles como temblores distales gruesos, hipotonía, dificultad respiratoria, hasta llanto agudo muy peculiar, al igual que sudor frontal de gota gruesa, que es bastante característico y alteraciones graves como apnea y convulsiones. Es importante comentar que si hay sintomatología casi siempre se acompaña de secuelas neurológicas importantes. (46)

Algunos estudios recomiendan el uso de monitores subcutáneos de glucosa en los neonatos con riesgo de hipoglucemia, para determinar la incidencia, severidad, y duración de la misma; su relación con los síntomas y su correlación con morbilidad y desarrollo neurológico. También sería útil para controlar el tratamiento con glucosa, su seguridad y efectividad. Hay que saber que no se tiene seguridad sobre qué cifra de glucosa es peligrosa para producir daño neurológico ni durante cuánto tiempo debe mantenerse la hipoglucemia para causarlo. La controversia continua sobre si la hipoglucemia asintomática produce daños, ya que sin estos monitores no somos capaces de objetivar cifras bajas en parte de los casos. (47).

HIPOCALCEMIA E HIPOMAGNESEMIA:

Se considera hipocalcemia a la concentración de calcio sérico menor a 7 mg/dL o de calcio ultrafiltrable menor a 3.5 mg/dL. Se presentaba en el pasado

hasta en el 55% de los casos del HMD; pero ahora es mucho menos frecuente. Se debe a un hipoparatiroidismo temporal en el hijo de madre diabética por un aumento de la hormona paratiroidea. La hipomagnesemia (niveles séricos de magnesio menores a 1.5 mg/dL) se puede observar hasta en el 30% de los casos. Ambos iones tienen una interrelación significativa y la presentación del déficit se incrementa con la mayor gravedad de la diabetes materna, por la acidosis establecida y el uso de bicarbonato para equilibrar el medio interno, asfixia perinatal y prematuridad, y se observa principalmente en los primeros 4 días del nacimiento. Las manifestaciones clínicas incluyen irritabilidad, inquietud, chupeteo y más raramente convulsiones. Habitualmente en el neonato no se observan los signos de Trousseau o Chvostek, espasmo carpopedal ni estridor laríngeo como en el niño mayor. (48)

COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS

HIPERBILIRRUBINEMIA:

Se presenta en el 15-40% del HMD, sobretodo en macrosómicos. Los factores que la favorecen son prematuridad, hipoxemia, acidosis e hipoglucemia, policitemia. Además, en el HMD hay una mayor producción de bilirrubina por hemólisis, eritropoyesis incrementada y mayor catabolismo del heme no hemoglobínico. El manejo de la hiperbilirrubinemia en el HMD es el habitual de todo recién nacido que presente este proceso.

POLICITEMIA:

Definida al observar un hematocrito venoso mayor al 65% o una hemoglobina mayor a 20 g/ dL. Se presenta en 15-30% del HMD en comparación del 6% en la población general. Aunque hay una correlación entre

hematocrito e hiperviscosidad sanguínea, no todos los neonatos policitémicos tienen hiperviscosidad sanguínea, ya que se presenta en el 8% en el HMD nacido a término y en el 14% de los nacidos de postérmino. La mayor incidencia es de las 2 a las 6 horas del nacimiento. Se considera secundaria a un aumento de eritropoyetina por la hipoxia crónica intrauterina. Las altas concentraciones de beta-hidroxibutirato de la cetosis materna puede de forma independiente estimular la eritropoyesis. La respuesta eritropoyética a la hipoxia fetal puede conllevar disminución del resto de líneas celulares, particularmente plaquetas, produciendo trombopenia transitoria. Las manifestaciones clínicas van desde temblores finos, mala succión, letargia, taquipnea, cianosis, que puede llegar hasta convulsiones y apnea. Se asocia con hipoglucemia por un aumento en la utilización de glucosa. (49)

TROMBOSIS:

Se presenta en el 16% del HMD en comparación del 0.8% en la población general. (28) Los factores que participan en su génesis son policitemia, hiperviscosidad sanguínea, hipotensión y coagulación intravascular diseminada. Los signos clásicos son hematuria, masa renal palpable y datos de insuficiencia renal aguda. Los hijos de madre diabética, como sus madres, tienen bajas concentraciones de proteínas anticoagulantes, proteína C, proteína S y antitrombina (su producción está disminuida por la hiperinsulinemia). Esta trombofilia puede causar insuficiencia placentaria y en los órganos fetales infartos como en el cerebro o trombosis microvascular que puede restringir el desarrollo neurológico sin clara imagen de infarto.

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

La deficiencia del factor surfactante se presenta con una frecuencia de 5 a 6 veces mayor en el HMD que en el neonato normal de la misma edad gestacional, y se ha demostrado en los últimos tiempos que el estricto control metabólico de la embarazada diabética logra desaparecer esta diferencia. El hiperinsulinismo fetal inhibe la producción del factor surfactante y retrasa la maduración al bloquear o disminuir los receptores pulmonares de glucocorticoides o por inhibir a las enzimas que actúan en la síntesis de fosfolípidos del surfactante por los neumocitos tipo II, que afectan la producción de fosfatidil-colina y de fosfatidil-glicerol. La insulina también disminuye la disponibilidad de glucosa al estimular la síntesis de glucógeno o al inhibir la glucógenolisis para la síntesis de fosfolípidos. Además, la hiperviscosidad resultante de la policitemia, así como la hipoxia fetal crónica, puede predisponer a una hipertensión pulmonar persistente.

El índice de Lecitina/Esfingomielina de 2 o mayor, que traduce madurez pulmonar en el neonato normal, en el HMD tiene fallos en el 20% de los casos (falsos positivos), por lo que es importante tomar en cuenta una concentración de fosfatidil- glicerol mayor al 3%, con lo que se mejora la exactitud en la predicción de madurez pulmonar. El diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria se hace con la imagen radiológica de tórax, en donde se observa hipoventilación, broncograma aéreo que rebasa silueta cardiovascular y la imagen de vidrio esmerilado, que es la traducción de las microatelectasias. El diagnóstico diferencial se debe hacer con las otras causas que producen dificultad respiratoria en el neonato, entre las que se incluyen: taquipnea transitoria del recién nacido, edema cerebral, repercusiones pulmonares de la alteración cardíaca, entre otros. Una vez hecho el diagnóstico el manejo es similar al del neonato que no es hijo de madre con DM. (50)

SÍNDROME HIPOPLASIA COLON IZQUIERDO

Se puede presentar como una enfermedad de Hirschsprung (agangliosis colo-rectal). Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal en el hijo de madre diabética. Puede ser diagnosticado gracias a los hallazgos clínicos y radiológicos. (51)

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Al nacer la mitad de los HMD tienen un peso corporal por arriba del percentil 90 en las curvas de crecimiento intrauterino, pero al final del primer año de edad deja de haber esta diferencia. La aceleración del crecimiento ponderal reaparece a los 5 años, y para los 8 años más de la mitad de los HMD rebasan el percentil 90 de las curvas de crecimiento. El sobrepeso del HMD es 10 veces más frecuente que el peso bajo. Si el HMD nació con un peso adecuado para la edad gestacional habitualmente no presenta obesidad en etapas posteriores. Se desconoce si la macrosomía fetal o un metabolismo alterado son responsables para la obesidad. Lo que sí se sabe es que la obesidad es un factor que predispone a DM de tipo adulto, por lo que se debe de prevenir desde etapas tempranas de la vida si se desea evitar este tipo de DM (52)

Diabetes: El riesgo de desarrollar DM en el HMD va del 0.5-11%. La incidencia variable refleja la heterogeneidad de la DM, ya que la incidencia es más alta que en la población general, pero más baja que la esperada si la DM fuera a causa de un solo gen autosómico recesivo. Se ha reportado un riesgo mayor de DM en el hijo de padre diabético (6.1%) que en el HMD (1.3%). En un

estudio de 89 mujeres con DM gestacional se encontró que 35% de ellas fueron HMD y 7% de padres diabéticos. Aunque la DM es en parte un desorden genético, no se ha determinado con precisión el modo de herencia en el HMD. Hay la posibilidad de que el estado metabólico alterado durante el embarazo pueda regular esta predisposición, ya que se observa que a los 20 años de edad, el 45% de los HMD insulino dependientes presentan DM no dependiente de insulina, cifra que es 8.6% en la mujer prediabética y 1.4% de la madre no diabética.

La obesidad conlleva una resistencia a la insulina en la niñez. Inicialmente se incrementa la secreción de insulina pancreática, pero pronto el páncreas falla y aparece una hiperglucemia, aumentada por la producción de glucosa hepática. Por esto el hiperinsulinismo fetal y la hiperglucemia así como la hiperlipidemia contribuyen a incrementar el riesgo de síndrome metabólico en el adulto. (53)

Déficit neurológico: Se puede decir que a la fecha se desconoce si la DM materna afecta el desarrollo neurológico a largo plazo en el HMD. En el pasado, la mayor frecuencia de trauma al nacimiento y de problemas neonatales (asfixia), probablemente contribuyeron a los malos resultados en el HMD.

La parálisis cerebral y la epilepsia son de 3 a 5 veces más comunes que en la población general, pero sin diferencias en retraso mental. Los factores de riesgo que se han encontrado son edad no óptima para la procreación, mal control metabólico con descompensación (cetonuria) materna, complicaciones vasculares, bajo peso al nacimiento, prematuridad y complicaciones neonatales. Se ha documentado en el HMD una asociación significativa entre cetonuria materna y bajo coeficiente intelectual. Un buen control prenatal se acompaña de una disminución en la frecuencia de complicaciones y de un coeficiente intelectual normal. (54)

Material y métodos

1. Pacientes:

Estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de 198 pacientes hijos de madre con diabetes pregestacional o gestacional insulín dependiente, que nacieron en el Hospital Materno Infantil Miguel Servet entre los años 2009 a 2011, de los cuales 23 fueron hijos de diabetes pregestacional y 175 de diabetes gestacional.

Para la selección de casos se ha revisado la base de datos existente en la Unidad de Cardiología Pediátrica de los pacientes hijos de madre diabética remitidos a la consulta para estudio cardiológico, así como el programa informático de la Unidad de Neonatal de dicho hospital, Neosoft,[®] donde se registran todos los neonatos ingresados tanto en dicho servicio como en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. De estos ingresos se han seleccionado los que figuraban como hijo de madre diabética, con una muestra obtenida de 54 pacientes ingresados; frente a 144 pacientes no ingresados.

Además recogemos datos de dichos pacientes a través del servicio de historias clínicas de dicho hospital, así como de las mujeres durante el seguimiento del embarazo.

Criterios para el establecimiento de diabetes pregestacional o gestacional:

- Diabetes pregestacional: se diagnostica previamente al embarazo, con
 - a) los signos cardinales poliuria, polidipsia, polifagia y unas cifras de glucosa glucemia plasmática ocasional mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (obtenida en cualquier momento del día independientemente del tiempo pasado desde la última ingesta) b) glucemia plasmática en ayunas (GPA) \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l), entendiéndose por ayunas un período sin ingesta de al menos 8 h, o c) glucemia plasmática \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe realizarse según la descripción de la OMS (1985), con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. En este

estudio sólo hemos tenido en cuenta la diabetes mellitus tipo 1, es decir, tratada con insulina.

- Diabetes gestacional: se entiende toda aquella alteración del metabolismo hidrocarbonado que se diagnostica por vez primera durante el embarazo. Realización de una prueba de cribado (test de O'Sullivan con 50 g de glucosa e independientemente de la presencia o ausencia de período de ayuno previo), que consiste en la valoración de la glucemia al administrar 50 g de glucosa por vía oral. La prueba es positiva cuando la glucemia plasmática es ≥ 140 mg/dl. Esta prueba se ha realizado de manera universal a toda gestante en el segundo trimestre (24-28 semanas) y en el primero si existían factores de riesgo, como historia de macrosomía fetal, polihidramnios, historia familiar de DM, etc. La prueba que confirmará el diagnóstico de DG será una PTOG con 100 g de glucosa oral (extracciones para glucemia a 0, 1, 2, 3 h). Esta prueba será positiva si 2 valores son mayores a 0 = 105, 1 h = 190, 2 h = 165 y 3 h = 145 mg/dl. Sólo hemos seleccionado las gestantes con diabetes gestacional que requiere insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre.

Como criterios de exclusión establecemos los niños vistos en el hospital que no han nacido en el mismo, los nacidos fuera de las fechas ya mencionadas y/o en otro centro sanitario o las gestantes en las que no se conoce o no consta su patología diabética.

2. Métodos:

Los parámetros a analizar en cada uno de los pacientes, recogidos a través del registro de datos de las historias clínicas, son los siguientes:

2.1. Datos de registro y antecedentes gestacionales:

- Fecha de nacimiento del recién nacido

- Sexo del recién nacido
- Edad gestacional en semanas, clasificada en término o pretérmino
Consideramos pretérmino a una edad gestacional menor de 38 y término entre 38 y 42 semanas de edad gestacional.
- Edad materna en el momento del parto en años.
- Patología gestacional materna: enfermedades intercurrentes durante el embarazo, excluyendo la diabetes: HTA, infecciones orina, etc.
- Consumo de tabaco u otros tóxicos durante la gestación
- Tipo de diabetes materna, pregestacional o gestacional, con los criterios establecidos en el apartado anterior.
- Control de la diabetes materna con cifra de hemoglobina glicosilada en tanto por ciento. La hemoglobina glicosilada se utiliza para saber si el control que realiza el paciente sobre la enfermedad ha sido bueno durante los últimos 120 días (duración de los hematíes). El porcentaje se aumenta en proporción a las cifras de glucemia que han precedido en las últimas 6-8 semanas. Por ejemplo, una cifra del 6% refleja un promedio de glucemia de 120 mg/dl; y es una cifra deseable hasta un 7%.
- Embarazo natural o conseguido mediante técnicas de fecundación in vitro.

2.2. Datos periparto:

- Término del parto: vaginal eutócico, vaginal instrumental (necesidad de fórceps o ventosa) o cesárea
- Parto único o múltiple
- Puntuación al nacimiento test de Apgar al minuto y a los cinco minutos.
Se evalúa color de piel, frecuencia cardíaca, reflejos, tono muscular y respiración. A cada parámetro se le asigna una puntuación entre 0 y 2, sumando las cinco puntuaciones se obtiene el resultado del test. La puntuación al primer minuto evalúa el nivel de tolerancia del recién nacido al proceso del nacimiento y su posible sufrimiento, mientras que

la puntuación obtenida a los 5 minutos evalúa el nivel de adaptabilidad del recién nacido al medio ambiente y su capacidad de recuperación.

- Necesidad de reanimación al nacimiento: entendiendo como reanimación la necesidad de ventilación con presión positiva intermitente, y maniobras más agresivas como masaje cardíaco, intubación, administración adrenalina, etc.
- Existencia de riesgo de pérdida de bienestar fetal: definido según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia como un signo centinela de un episodio hipóxico ocurrido inmediatamente antes o durante el parto, una bradicardia fetal súbita y sostenida o ausencia de variabilidad persistente en la frecuencia cardíaca fetal, desaceleraciones variables y/o tardías persistentes, con un patrón de la frecuencia cardíaca fetal previamente normal, Test de Apgar inferior a 3 a los 5 minutos de vida, daño multisistémico en las primeras 72 h de vida, lesión cerebral aguda no focal detectada tempranamente mediante técnicas de imagen o evidencia de acidosis metabólica en la arteria umbilical fetal obtenida inmediatamente después del parto, (pH igual o inferior a 7 U/pH y déficit de bases igual o inferior a - 12 mmol/l.).
- Necesidad de recibir surfactante, y en caso positivo, el número de dosis. En nuestro hospital se utiliza el surfactante Curosurf®, que tapiza la superficie interna de los alveolos y es capaz de disminuir la tensión superficial de las interfases aire-líquido. Este efecto es esencial para estabilizar los alveolos, y para evitar su colapso al final de la espiración, de modo que se mantenga un intercambio de gases adecuado. Se administra una dosis de 200 mg/ kg inicialmente, seguido de dosis de 100 mg/kg si precisa, de forma intratraqueal, en síndrome de distrés respiratorio que sospechemos un déficit de surfactante.
- Existencia de malformaciones congénitas, diagnosticadas prenatal o postnatalmente, especificando aquellas del SNC y cardiológicas.

2.3. Datos antropométricos:

- Talla al nacimiento: medida con tallímetro del modelo Holtain, del sistema Harpendem, en decúbito supino. La medición en decúbito supino se realiza colocando al niño desnudo sobre la superficie dura del tallímetro (tabla graduada y dos soportes perpendiculares a ella, uno fijo para la cabeza y otro móvil para los pies) con el cuerpo perpendicular a los soportes y las rodillas y caderas en extensión. Para la correcta medición se ha precisado la colaboración de dos personas. Una persona sujeta la cabeza colocando las palmas de las manos sobre los pabellones auriculares, los pulgares sobre ambos parietales y los dedos restantes sobre la región témporo-occipital y manteniendo la cabeza ligeramente estirada en contacto con el soporte fijo, de tal modo que el plano de Frankfurt (plano imaginario que pasa por el suelo de la órbita y el margen superior del orificio auditivo externo) quede perpendicular a la tabla. Otra persona mantiene con una mano la pierna izquierda totalmente estirada y con la otra desplaza el soporte móvil hasta apoyarla en el talón del niño, efectuando entonces la lectura.
- Peso al nacimiento: Se ha obtenido con los niños desnudos utilizando básculas modelo SECA, que precisa fracciones de 10 gramos. El niño debe estar sin tocar nada y sin moverse.
- Perímetro cefálico al nacimiento expresado en centímetros: la manera de medir el perímetro cefálico es con una cinta métrica no elástica la cual se debe hacer pasar sobre las partes prominentes de la cabeza, la prominencia occipital externa, los arcos superciliares, hasta la glabella.
- Clasificación del recién nacido en macrosoma o CIR: Tradicionalmente, la macrosomía fetal ha sido definida por un peso arbitrario al nacer, tal como 4 000 o 4500 gramos, sin embargo, la macrosomía fetal actualmente debe ser definida como el feto grande para la edad de gestación (> percentil 90 de peso para la edad gestacional) en base al incrementado riesgo perinatal que presenta. Por el contrario, definimos CIR (crecimiento intrauterino retrasado) al recién nacido con peso < p10 para una determinada edad gestacional.

2.4. Variables referentes al ingreso del neonato en unidad neonatal o cuidados intensivos:

- Días de vida del neonato al ingreso en el hospital
- Lugar de ingreso: servicio de Neonatal o Unidad de Cuidados Intensivos neonatales.
- Estancia hospitalaria total en días
- Estancia en UCI neonatal en días
- Motivo de alta hospitalaria.
- Índice de CRIB sólo en recién nacidos menores de 1500 gramos. El CRIB (Clinical Risk Index for Babies) se constituye como un indicador que permite la comparación de los resultados de las Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de diferentes hospitales, así como evaluar la del propio hospital a lo largo de períodos determinados; y sirve como una herramienta pronóstica de mortalidad. Analiza cinco variables con alto valor predictivo: peso de nacimiento (dividido en cuatro categorías), edad gestacional (mayor o menor a 24 semanas), y la presencia o ausencia de malformaciones congénitas, la FiO₂ “apropiada” máxima y mínima para lograr una normal oxigenación, y el máximo exceso o déficit de base (en ambos casos, los valores tomados dentro de las primeras doce horas de vida). Se toma un punto de corte de 11 puntos como predictor de mortalidad en neonatos menores de 1500 gramos ya que es el corte con una mejor sensibilidad y especificidad según la literatura.
- Aparición de distrés respiratorio
- Aparición de ictericia neonatal que precisa tratamiento con fototerapia únicamente o añadiendo seroalbúmina, con cifras de bilirrubina total máxima medidas en mg/dl.
- Hipoglucemia neonatal mantenida que requirió tratamiento con glucosa intravenosa para obtener valores de glucemia por encima de 50 mg/dl.

- Policitemia neonatal que precisó tratamiento, definida como hematocrito venoso central mayor o igual a 65%.

2.5. Variables referentes a pruebas complementarias:

- Realización de ecografía cardíaca, y fecha en la que se realizó la primera visita al servicio de cardiología pediátrica de nuestro hospital.
- Resultado de la ecografía cardíaca, y clasificación del mismo en malformación cardíaca o anomalía leve. Consideramos malformación cardíaca a aquel defecto grave en la génesis cardíaca, como por ejemplo tetralogía de Fallot, trasposición de grandes vasos, ventrículo hipoplásico, CIA o CIV, hipertrofia septal o persistencia de ductus arterioso. No hemos considerado anomalía a pequeños defectos tales como foramen oval permeable o septo miocárdico en límite alto de la normalidad.
- Realización de ecografía cerebral al alta, y resultado de la misma
- Otras exploraciones complementarias para el diagnóstico de malformaciones congénitas.

2.6. Estadística y base de datos:

Para la realización de la base de datos y el estudio tanto descriptivo como analítico se ha empleado el programa el programa Microsoft Excel 2007 y SPSS 15.0. para Windows, con distribución de frecuencias o porcentajes para las categóricas o cualitativas de cada categoría y de medias y DS para las cuantitativas. Previamente al análisis se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el estudio comparativo de las variables cualitativas se utilizaron como test paramétrico la prueba de Chi-cuadrado y como prueba no paramétrica el test exacto de Fisher, y para las variables cuantitativas, como test paramétrico la t de Student y como no paramétrico la U de Mann-Withney.

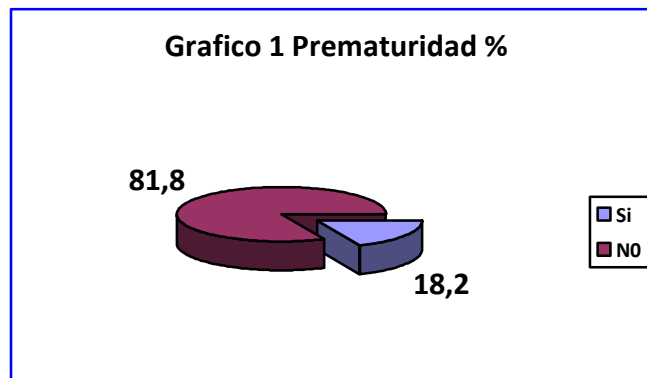
Resultados

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

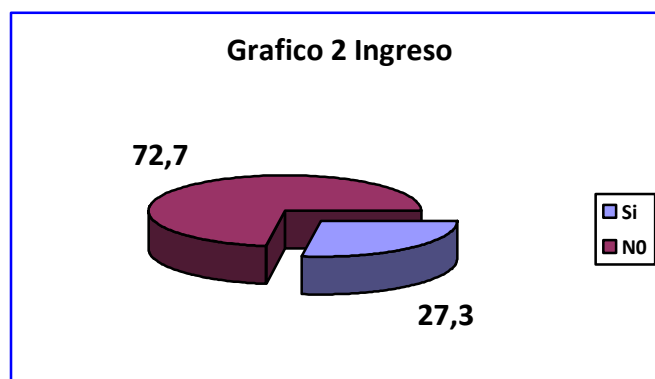
1.1. Variables cualitativas

En este apartado reflejamos el estudio descriptivo de las variables cualitativas de nuestra muestra y añadimos gráficos con el fin de hacer destacar algunos datos y facilitar su visualización de una manera más rápida.

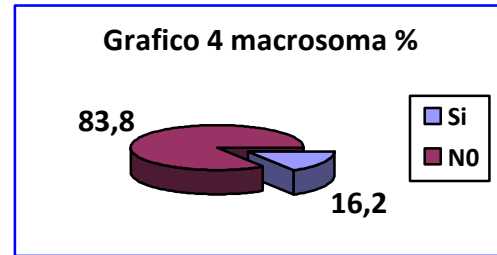
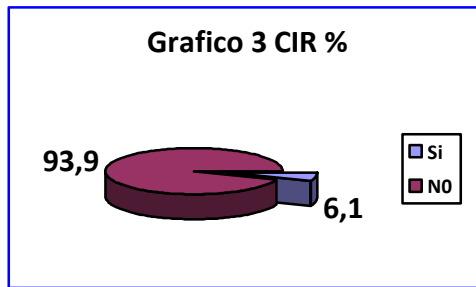
1. **Sexo:** En cuanto al sexo, el masculino se encuentra en un 52% que corresponde a 103 pacientes y el femenino un 48%, 95 pacientes.
2. **Prematuridad:** 36 pacientes tienen el antecedente de prematuridad, lo que equivale a un 18,2%



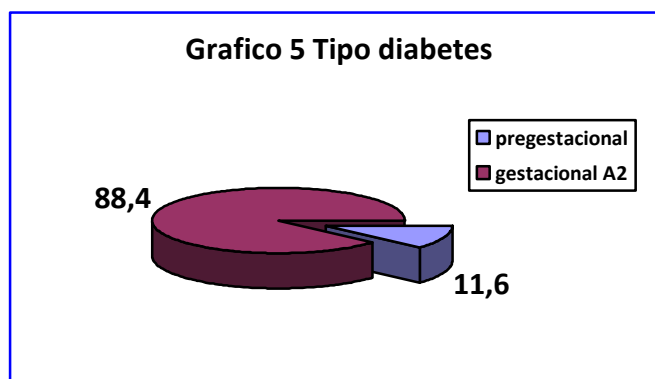
3. **Ingreso en UCI-Neonatal:** 27,3% de la muestra ha precisado el ingreso en alguno de los dos servicios.



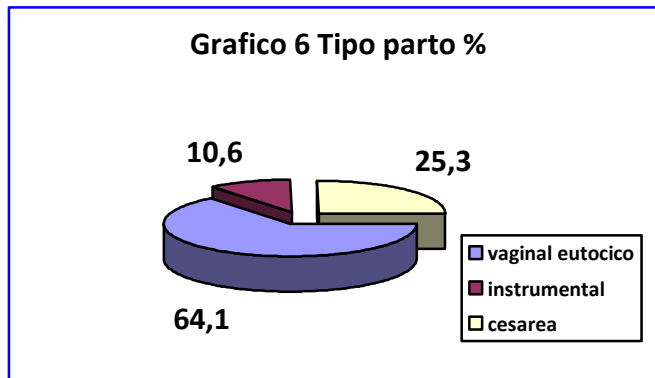
4. **Parto múltiple:** 21 pacientes proceden de parto múltiple, es decir un 10,6%
5. **Peso al nacimiento:** un 6,1% se califican de niños CIR, lo que equivale a 12 pacientes. Sin embargo, encontramos macrosoma en un 16,2%, es decir 32 niños.



6. **Enfermedades intercurrentes:** durante el embarazo, 24 madres gestantes presentaron alguna enfermedad intercurrente, que corresponde a 12,1%. De ellas, 15 presentan preeclampsia leve, moderada o grave; 2 casos placenta previa, 3 casos tiroiditis autoinmune, 2 casos de corioamnionitis, 1 cetoacidosis diabética y 1 varicela. Un caso no se ha podido obtener esta información adicional, por lo que se trata de un caso perdido.
7. **Hábitos tóxicos y tabaco:** durante la gestación, sólo un 7,1% de las gestantes reconocen ser fumadoras, y en ningún caso consumidoras de otros tóxicos. Hay gran cantidad de casos donde no se pregunta, por lo que no obtenemos esta información. Un total de 104 casos perdidos en cuanto a tóxicos y 106 en tabaco.
8. **Diabetes gestacional:** presentan diabetes pregestacional 23 gestantes y gestacional 175 (88,4%)



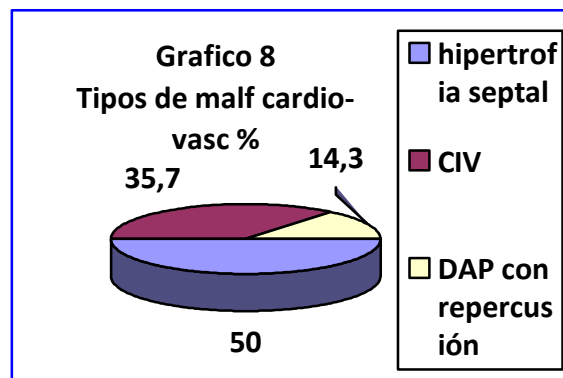
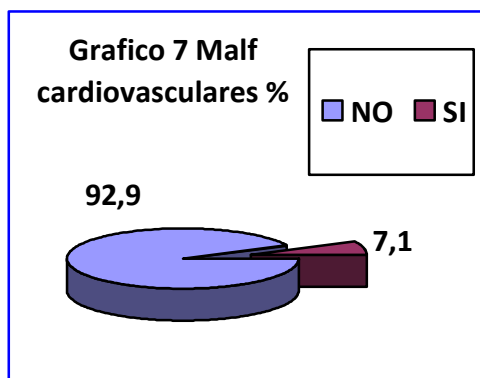
9. **Término de parto:** la gran mayoría de parto fue vaginal eutócico, un 64,1%, seguido de cesárea en un 25,3% e instrumental un 10,6%



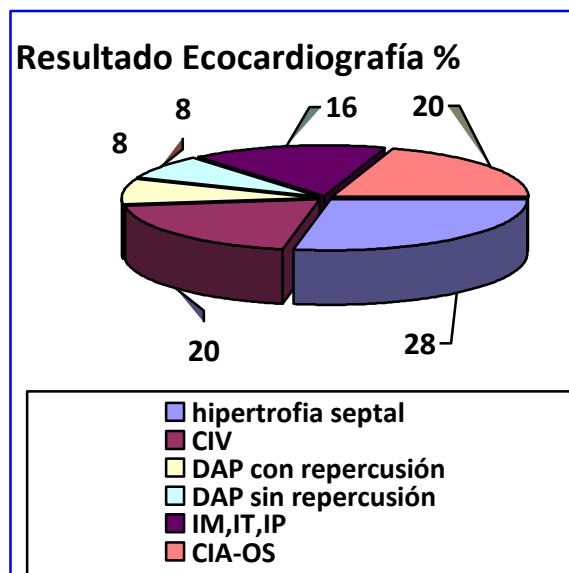
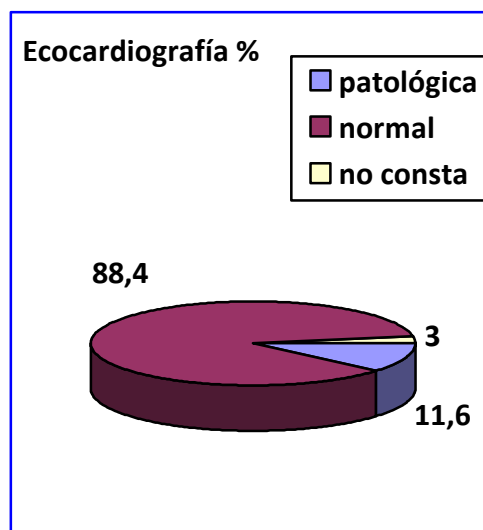
10. **Reanimación:** al nacimiento solamente precisó reanimación un 9,6%, con un riesgo de pérdida de bienestar fetal en un 10,6 % de los casos.

11. **FIV:** son embarazos obtenidos por fecundación in vitro 7 de los casos, 3,5%.

12. **Malformaciones:** un 0.5%, es decir un caso, presenta malformación del SNC consistente en hidrocefalia triventricular. Un 7,1% (14 casos) presentan alguna malformación cardiovascular, destacando hipertrofia septal en 7 casos (3,5% del total), CIV en 5 casos y persistencia de ductus arterioso con repercusión hemodinámica importante en 2 casos. No consideramos malformación cardiovascular hallazgos como CIA-OS, FOP, aneurisma del septo, aceleración del flujo pulmonar, estenosis de las ramas pulmonares, IT, IM o IP, ya que los incluimos en el apartado de anomalías en ecocardiografía. En el caso de otras malformaciones obtenemos un 4% (8 casos), la mayoría del sistema renal. Se encuentra un caso de cada uno de los siguientes: sindactilia, displasia de caderas, doble sistema excretor renal, hidronefrosis, estenosis pieloureteral, hipospadias, válvulas de uretra. Destacar que no se realiza ecocardiografía al nacimiento en 6 pacientes, pero las ecografías prenatales son normales



13. **Exitus:** fueron éxitus 2 casos, lo que equivale a 1%
14. **Distres respiratorio:** se presentó en un 13,1% de los casos. Recibieron una dosis de esteroides prenatales un 1% y dos dosis un 8,1% del total. Precisaron tratamiento con surfactante un 3,5% del total.
15. **Ictericia:** 25 pacientes precisaron tratamiento con fototerapia por ictericia neonatal, un 12,6%
16. **Hipoglucemia:** se presentó en un 7,6% de los casos, que requirieron tratamiento intravenoso
17. **Policitemia:** no obtenemos ningún caso que precisara tratamiento por policitemia. 2 casos se pierden por no obtener datos.
18. **Ecocardiografía:** fue patológica en un 12,6%, 25 casos. Incluimos aquí los 14 casos de malformación cardiovascular ya descritos anteriormente, y añadimos 11 casos: 2 DAP sin repercusión, 4 IM, IT o IP, 5 CIA-OS amplios. No hemos considerado como ecografía patológica el FOP/CIA pequeña, la aceleración de flujo pulmonar, la estenosis de ramas pulmonares o el aneurisma de septo. Como hemos dicho anteriormente en el apartado de malformación cardiovascular, no se obtienen datos de 6 pacientes.



19. **Ecografía cerebral:** se realiza en 25 casos, y está alterada en 4 de ellos, lo que equivale a un 2%. Los no realizados constan como casos perdidos. Las alteraciones consisten en 1 hemorragia intraventricular grado II, otra grado IV, 1 caso de hidrocefalia posthemorrágica VDVP y el caso ya mencionado en

malformaciones SNC de hidrocefalia triventricular. No hemos incluido como ecografía alterada aquellos casos de hiperecogenicidad ventricular.

1.2. Variables cuantitativas.

Describimos brevemente las características del análisis descriptivo en las variables cuantitativas. Los datos se muestran en la tabla 1.

Destacar que en cuanto a la edad gestacional la edad media se sitúa en las 37,48 semanas, con un mínimo de 26 y un máximo de 41 semanas; con una desviación típica de 2,653. La media del peso al nacimiento se sitúa en 3109,96 gramos, con un mínimo de 980 gramos y un máximo de 5350 gramos, y una desviación típica de 766,090. En el caso de Hemoglobina glicosilada materna obtenemos un valor medio de 5,505 con un rango de 4,4 y una desviación típica de 0,8451. En el Apgar en el primer minuto: la media es de 8,27 puntos, con un mínimo de 1 y un máximo de 10, desviación típica de 1,617, en cambio a los cinco minutos es un poco mayor, el valor medio es de 9,58 con un rango de 5 y una desviación típica de 0.890. El Índice de CRIB sólo se realiza en recién nacidos menores de 1500 gramos. La media se sitúa en 2 puntos, con un rango de 0 y una desviación típica de 2,44. La media de días de estancia hospitalaria es de 5,34 días, con un mínimo de 0 y un máximo de 78, y una desviación típica de 13,603 y en el ingreso en UCI, la media de días fue de 2,33 con un rango de 0 y una desviación típica de 7,879. La media de edad materna está en torno a 34,37 años, con un rango de 28,6 y una desviación típica de 4,56. Por último, la media de días de vida del recién nacido en la realización de la primera ecocardiografía se sitúa en 57,9 días, con un mínimo de 0 y un máximo de 544 días, y una desviación típica de 74,54.

Tabla 1. Resultados estadísticos descriptivos en variables cuantitativas

	N	Rango	Media	Desv. típ.
Edad gestacional (SEG)	197	15	37,48	2,653
Días de vida al ingreso	198	1	0,101	0,100
Peso al nacimiento (gr)	198	4370	3109,76	766,090
Talla al nacimiento (cm)	174	21	48,983	3,675
PC al nacimiento(cm)	172	13,40	33,864	2,432
Hb glicosilada (%)	127	4,4	5,5	0,845
Apgar 1	198	9	8,27	1,617
Apgar 5	198	5	9,58	0,89
Índice de CRIB	13	9	2,0	2,449
Estancia total	197	78	5,34	13,603
Estancia UCI	197	48	2,33	7,897
Bilirrubina máx (mg/dl)	30	29,9	12,286	6,214
Edad materna (años)	198	28,6	34,374	4,532
Días vida en la 1ª ecografía	191	544	57,905	75,548

2. ESTUDIO COMPARATIVO

2.1. Prueba de Normalidad

Para obtener respuesta a la pregunta de si nuestros datos siguen una distribución normal, y por consiguiente saber qué tipo de test estadísticos vamos a utilizar para la comparación de datos, se realizan pruebas de normalidad: el test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. El resultado es que nuestros datos no siguen una distribución normal, por lo que usaremos test no paramétricos en la comparativa; a excepción de la bilirrubina máxima en aquellos pacientes que precisaron tratamiento con fototerapia, cuyos datos sí muestran una distribución normal.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Ed.gest. [sem]	,230	197	,000	,795	197	,000
Días de vida al ingreso	,530	198	,000	,074	198	,000
Peso nacimiento	,130	198	,000	,941	198	,000
Longitud nacimiento	,199	174	,000	,807	174	,000
PC nacimiento	,163	172	,000	,929	172	,000
Hb glicosilada media durante embarazo	,172	127	,000	,861	127	,000
APGAR 1	,365	198	,000	,636	198	,000
APGAR 5	,424	198	,000	,532	198	,000
EB mínimo	,207	31	,002	,829	31	,000
FIO2 mínimo	,417	27	,000	,282	27	,000
FIO2 máximo	,239	27	,000	,715	27	,000
Índice de CRIB (sólo en RN<1500gr)	,346	13	,000	,682	13	,000
Días estancia total	,368	197	,000	,455	197	,000
Días UCI totales	,479	197	,000	,332	197	,000
Bilirrubina máxima 1	,153	30	,071	,897	30	,007
edadmadre	,074	198	,010	,985	198	,032

a Corrección de la significación de Lilliefors

2.2 Comparativa de variables cualitativas: chi cuadrado y test estadístico de Fisher

Para comparar nuestros datos, realizamos tablas de contingencia. Como variables independientes escogemos sexo, prematuridad, ingreso en UCI o Neonatal, parto múltiple, peso < p10 o > p90, reanimación al nacimiento, tipo de diabetes, FIV, RPBF, presencia de distres, ictericia, hipoglucemia; y las comparamos con los datos de malformación del SNC, malformación cardiovascular, otras malformaciones, éxitus, ecocardiografía patológica. Nuestro objetivo es valorar si existe relación entre estas variables y obtener el riesgo relativo de presentar alguno de estos ítems en la muestra. Para ello utilizamos el estadístico del chi cuadrado o el estadístico exacto de Fisher en el caso de casillas con frecuencia esperada menor de 5.

A continuación queremos analizar si existe riesgo de padecer alguna de nuestras variables principales con respecto al resto, es decir, si alguna de ellas actúa como factor de riesgo. Para ello, calculamos el riesgo relativo, donde unas variables actúan como enfermedad y otras como variables alternativas. Hay que tener en cuenta que si el intervalo obtenido contiene el 1, ya no existe significación. Los datos se pueden observar en la tablas siguientes.

1. MALFORMACIONES DEL SNC

Comenzamos analizando si las malformaciones del SNC se relacionan con alguna de las variables citadas anteriormente. Para ello analizamos las tablas de contingencia. El resumen de los valores se puede ver en la tabla 1.

No hemos obtenido relación estadísticamente significativa con ninguna de ellas, aunque puede ser debido a que sólo hay un caso con malformación del SNC.

En cuanto a la estimación del riesgo, se encuentra que no existe aumento del riesgo de padecer malformaciones del SNC en el caso de las variables analizadas. Los valores e intervalos también se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Tablas de contingencia, test estadístico de Fisher y RR para malformaciones SNC

	Sexo	premat	Ingreso	Parto múltiple	P<p10	P>p90	reanimación
Malf SNC= si	V 0/103 =0%	Si 1/36 =2,8%	Si 1/54 =1,9%	Si 1/21 =4,8%	Si 0/12 =0%	Si 0/32 =0%	Si 0/19 =0%
	M 1/95 =1,1%	No 0/162 =0%	No 0/144 =0%	No 0/177 =0%	No 1/186 =0,5%	No 1/166 =0,6%	No 1/179 =0,6%
P	0,480	0,182	0,273	0,106	1,000	1,000	1,000
RR	1,011 (0,990-1,032)	0,972 (0,920-1,027)	0,981 (0,946-1,018)	0,952 (0,866-1,048)	1,005 (0,995-1,016)	1,006 (0,994-1,018)	1,006 (0,995-1,017)

	Tipo diabetes	FIV	RPBF	Distres	Ictericia	Hipogluc
Malf SNC= sí	Pregestacional 0/23 =0%	Si 0/7 =0%	Si 0/21 =0%	Si 0/26 =0%	Si 0/25 =0%	Si 0/15 =0%
	Gestacional 1/175 =0,6%	No 1/191 =0,5%	No 1/177 =0,6%	No 1/172 =0,6%	No 1/173 =0,6%	No 1/183 =0,5%
P	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
RR	1,006 (0,995-1,017)	1,005 (0,445-1,016)				

2. MALFORMACIONES CARDIOVASCULARES

Continuamos analizando las malformaciones cardiovasculares, comparándolas con los mismos datos, obteniendo los siguientes resultados resumidos en la tabla 2.

No se ha encontrado relación significativa con ninguna de ellas, aunque queremos destacar alguno de los resultados hallados. En cuanto al ingreso es mucho mayor el grupo de niños con malformaciones cardiovasculares que precisan ingreso en UCI neonatal o neonatal, con una p no significativa. También reflejar que este grupo de niños con malformaciones tienen más porcentaje de bajo peso menor del p10 y precisan reanimación al nacimiento con mayor frecuencia, presentando mayor tasa de ictericia que precisa tratamiento, distres y RPF, siendo los resultados no significativos, con una p de 0,062; 0,076 y 0,172 respectivamente.

En cuanto a la estimación del riesgo, el parto múltiple actúa como factor de riesgo en el caso de presentar malformaciones cardiovasculares (1,086).

Tabla 2. Tablas de contingencia, test estadístico de Chi cuadrado y RR para malformaciones cardiovasculares

	Sexo	premat	Ingreso	Parto múltiple	P<p10	P>p90	reanimación
Malf cardiovascular=sí	V 6/103 =5,8%	Si 2/36 =5,6%	Si 6/54 =11,1%	Si 0/21 =0%	Si 2/12 =16,7%	Si 3/32 =9,4%	Si 2/19 =10,5%
	M 8/95 =8,4%	No 12/16 =7,4%	No 8/144 =5,6%	No 14/177 =7,9%	No 12/186 =6,5%	No 11/166 =6,6%	No 12/179 =6,7%
P	0,477	0,695	0,174	0,181	0,181	0,579	0,537
RR	0,692 (0,249-1,921)	0,750 (0,175-3,206)	2,000 (0,728-5,498)	<u>1,086</u> <u>(1,040-1,134)</u>	2,583 (0,651-10,252)	1,415 (0,418-4,788)	1,570 (0,379-6,498)

	Tipo diabetes	FIV	RPBF	Distres	Ictericia	Hipogluc
Malf cardio vascular=sí	Pregestacional 1/23 =4,3%	Si 0/7 =0%	Si 3/21 =14,3%	Si 4/26 =15,4%	Si 4/25 =16%	Si 1/15 =6,7%
	Gest 13/175 =7,4%	No 14/191 =7,3%	No 11/177 =6,2%	No 10/172 =5,8%	No 10/173 =5,8%	No 13/183 =7,1%
P	0,588	0,457	0,172	0,076	0,062	0,949
RR	0,585 (0,800-4,269)	1,079 (1,037-1,123)				

3. OTRAS MALFORMACIONES

Volvemos a realizar el análisis de datos esta vez con la variable de otras malformaciones. Los datos se muestran en la tabla 3.

Como en los casos anteriores no obtenemos relación significativamente estadística con ninguna de las variables, aunque cabe destacar el mayor porcentaje de niños con peso menor del p 10.

En cuanto al riesgo relativo, el padecer otras enfermedades intercurrentes durante la gestación actúa como factor de riesgo en otras malformaciones; así como el embarazo por FIV.

Tabla 3. Tablas de contingencia, test estadístico de Chi cuadrado y RR para otras malformaciones

	Sexo	premat	Ingreso	Parto múltiple	P<p10	P>p90	reanimación
Otras	V 5/103	Si 2/36	Si 2/54	Si 0/21	Si 1/12	Si 7/32	Si 1/19

malf=	=4,9%	=5,6%	=3,7%	=0%	=8,3%	=3,1%	=5,3%
sí	M 3/95 =3,2%	No 6/162 =3,7%	No 6/144 =4,2%	No 8/177 =4,5%	No 7/186 =3,8%	No 7/166 =4,2%	No 7/179 =3,9%
P	0,723	0,610	0,883	0,320	0,436	0,774	0,776
RR	1,537 (0,378- 6,258)	1,500 (0,316- 7,131)	0,889 (0,185- 4,270)	<u>1,047</u> <u>(1,014-</u> <u>1,081)</u>	2,214 (0,296- 16,564)	0,741 (0,094- 5,819)	1,346 (0,175- 10,363)

	Tipo diabetes	FIV	RPBF	Distres	Ictericia	Hipogluc
Otras	Pregestacional 1/23 =4,3%	Si 0/7 =0%	Si 1/21 =4,8%	Si 1/26 =3,8%	Si 0/25 =0%	Si 0/15 =0%
malf=	Gest 7/175 =4%	No 8/191 =4,2%	No 7/177 =4%	No 7/172 =4,1%	No 8/173 =4,6%	No 8/183 =4,4%
sí						
P	0,937	0,580	0,859	0,957	0,272	0,408
RR	1,087 (0,140-8,441)	<u>1,044</u> <u>(1,013-</u> <u>1,075)</u>				

4. EXITUS

Procedemos al análisis de la variable éxito en relación con las anteriormente utilizadas. Se utiliza el test estadístico de Fisher. Los resultados se resumen en la tabla 4. En la variable “Precisó reanimación al nacimiento”: se ha encontrado una relación significativamente estadística entre el éxito y que el recién nacido precise reanimación en el momento del nacimiento, con una $p=0,009$. Además también hemos obtenido relación entre el éxito y el RPBF y asimismo entre éxito y distres respiratorio. Resaltar que existe mayor tasa de

peso menor de p10 en los pacientes con éxitus y más embarazos por FIV, con una p no significativa.

En cuanto a la estimación del riesgo, el peso menor del percentil 10 actúa como factor de riesgo de éxitus, así como también lo hace el embarazo por FIV.

Tabla 4. Tablas de contingencia, test estadístico de Fisher y RR para éxitus

	Sexo	premat	Ingreso	Parto múltiple	P<p10	P>p90	reanimación
Éxitus =sí	V 2/103 =1,9%	Si 1/36 =2,8%	Si 2/54 =3,7%	Si 1/21 =0%	Si 1/12 =8,3%	Si 0/32 =0%	Si 2/19 =10,5%
	M 0/95 =0%	No 1/162 =0,6%	No 2/144 =1%	No 1/177 =0,6%	No 1/186 =0,5%	No 2/166 =1,2%	No 0/179 =0%
P	0,498	0,381	0,073	0,201	0,118	1,000	0,009
RR	0,981 (0,954-1,008)	4,500 (0,288-70,264)	0,963 (0,914-1,015)	8,429 (0,547-129,836)	15,500 (1,032-232,870)	1,012 (0,995-1,029)	0,895 (0,767-1,044)

	Tipo diabetes	FIV	RPBF	Distres	Ictericia	Hipogluc
Éxitus =sí	Pregestacional 0/23 =0%	Si 1/7 =14,3%	Si 2/21 =9,5%	Si 2/26 =7,7%	Si 0/25 =0%	Si 0/15 =0%
	Gest 2/175 =1,1%	No 1/191 =0,5%	No 0/177 =0%	No 0/172 =0%	No 2/173 =1,2%	No 2/183 =1,1%
P	1,000	0,070	0,011	0,017	1,000	1,000
RR	1,022 (0,996-1,028)	27,286 (1,895-392,908)				

5. ECOCARDIOGRAFÍA PATOLÓGICA

El objetivo es encontrar asociación estadísticamente significativa entre la ecocardiografía con resultado patológico y las variables anteriormente evaluadas. Los resultados se resumen en la tabla 5. Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la prematuridad y la ecocardiografía patológica, así como entre la necesidad de ingreso hospitalario y la ecocardiografía patológica, el RPF, el distres respiratorio y la hipoglucemia que requiere tratamiento intravenoso y la ecocardiografía. Sin embargo, no hemos encontrado relación entre el tipo de diabetes materna y la ecocardiografía patológica; que era uno de los objetivos fundamentales de este estudio, aunque se refleja que las malformaciones son más frecuentes en el grupo de diabetes pregestacional. Otro dato a tener en cuenta es que tienen con más frecuencia un peso superior al p 90, aunque no es significativo.

En cuanto al riesgo relativo, hallamos que la prematuridad y el embarazo por FIV actúan como factor de riesgo a la hora de encontrar una ecocardiografía con patología (2,541). Además existe un riesgo significativo de ingreso en UCI neonatal o neonatal en aquellos casos que tienen una ecocardiografía alterada.

Tabla 5. Tablas de contingencia, test estadístico de Chi cuadrado y RR para ecocardiografía patológica

	Sexo	premat	Ingreso	Parto múltiple	P<p10	P>p90	reanimación
Ecocardiografía patológica= sí	V 13/99 =13,1%	Si 8/30 =26,7%	Si 15/48 =31,3%	Si 1/18 =5,6%	Si 2/11 =18,2%	Si 7/32 =21,9%	Si 4/19 =21,1%
	M 12/93 =12,9%	No 17/162 =10,5%	No 10/144 =6,9%	No 24/174 =13,8%	No 23/181 =12,7%	No 18/160 =11,3%	No 21/173 =12,1%
P	0,963	0,016	0,000	0,323	0,600	0,103	0,273

RR	1,018 (0,490- 2,116)	<u>2,541</u> <u>(1,207-</u> <u>5,351)</u>	<u>4,500</u> <u>(2,168-</u> <u>9,342)</u>	0,403 (0,058- 2,805)	1,431 (0,386- 5,305)	1,949 (0,886- 4,268)	1,734 (0,665- 4,523)
----	----------------------------	---	---	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

	Tipo diabetes	FIV	RPBF	Distres	Ictericia	Hipogluc
Ecoc ardio patoló gica= sí	Pregestacional 5/23 =21,7%	Si 0/6 =0%	Si 6/21 =28,6%	Si 8/22 =36,4%	Si 4/21 =19%	Si 7/15 =46,7%
	Gest 20/169 =11,8%	No 25/186 =13,4%	No 19/171 =11,1%	No 17/170 =10%	No 21/171 =12,3%	No 18/177 =10,2%
P	0,185	0,336	<u>0,025</u>	<u>0,01</u>	0,385	<u>0,000</u>
RR	1,837 (0,764-4,419)	<u>1,155</u> <u>(1,092-</u> <u>1,223)</u>				

OTROS RIESGOS RELATIVOS A DESTACAR:

- Prematuridad: se ha encontrado que la prematuridad actúa como factor de riesgo a la hora de padecer distres respiratorio, con un valor de 18,900 (7,638-46,765)
- Precisa ingreso en UCI neonatal o Neonatal: hemos hallado un riesgo significativo de ingreso en el caso de riesgo de pérdida de bienestar fetal con un valor de 2,933 (1,322-6,510) y distres respiratorio 0,519 (0,401-0,670)

- Parto múltiple: se ha encontrado que actúa como factor de riesgo en el caso de riesgo de padecer distres respiratorio 6,181 (3,282-11,640)
- Tipo de diabetes: se ha encontrado que la diabetes materna pregestacional actúa como factor de riesgo de padecer el recién nacido hipoglucemia que requiere tratamiento intravenoso con un valor de 11,413 (4,471-29,132)
- Reanimación al nacimiento: actúa como factor de riesgo de RPBF con un valor de 15,309, de presentar distres respiratorio (7,282-32,183)
- Parto por cesárea: únicamente hallamos que actúa como factor de riesgo en el distres respiratorio con un valor de 5,591 (2,663-11,738)

2.2. Comparativa de variables cuantitativas: U de Mann-Whitney

La prueba U de Mann-Whitney es la más conocida de las pruebas no paramétricas para comparar las medias de dos muestras independientes. Es equivalente a la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon y a la prueba de Kruskal-Wallis para dos grupos.

Nuestro objetivo es analizar la ecocardiografía patológica, las malformaciones del SNC, cardiovasculares y otras, éxitus y hemoglobina glicosilada materna con respecto a edad gestacional, peso al nacimiento, Hb glicosilada, Apgar al primer minuto y al quinto, días de estancia total hospitalaria y en UCI neonatal. Debemos tener en cuenta los casos perdidos.

En cuanto a la ecocardiografía patológica, podemos diferir que existe una relación significativa con la edad gestacional y los días de estancia total y en UCI neonatal.

	Ecografía normal (media)	Ecografía alterada (media)	P (U Mann-W)
EG sem	37,78±2,525	36,72±2,490	<u>0,009</u>
PRN gramos	3160,89±681,395	3122,12±980,584	0,905
Hb A1 %	5,441±0,766	5,880±1,171	0,223
Apgar 1	8,39±1,422	7,48±2,535	0,055
Apgar 5	9,62±0,826	9,28±1,275	0,088
Días estancia total	3,98±12,602	6,92±11,064	<u>0,000</u>
Días estancia UCI	1,87±7,641	1,60±4,491	<u>0,044</u>

Variable de agrupación: Ecocardio patológica

Por el contrario, en las malformaciones cardiovasculares y otras malformaciones, no obtenemos significación estadística

	Malf cardiovasc (media)	No malf cardiovasc (media)	P (U Mann-W)
EG sem	37,21±2,424	37,50±2,675	0,434
PRN gramos	3079,29±1000,819	3112,08±748,707	0,748
Hb A1 %	6,340±1,545	5,470±0,796	0,168
Apgar 1	8,00±2,038	8,29±1,586	0,547
Apgar 5	9,43±1,342	9,59±0,851	0,825
Días estancia total	6,43±12,580	5,25±13,706	0,267
Días estancia UCI	1,71±5,060	2,38±8,080	0,472

a Variable de agrupación: Malformaciones cardiovasculares

	Otras malf (media)	No otras malf (media)	P (U Mann-W)
--	-----------------------	--------------------------	--------------

EG sem	37,38±2,134	37,48±2,677	0,544
PRN gramos	2909,38±690,106	3118,49±769,627	0,346
Hb A1 %	5,417±0,667	5,509±0,855	0,878
Apgar 1	7,75±2,435	8,29±1,579	0,508
Apgar 5	9,38±1,768	9,59±0,842	0,508
Días estancia total	5,75±15,471	5,32±13,564	0,808
Días estancia UCI	0,88±1,808	2,39±8,049	0,449

Variable de agrupación: Otras malformaciones

En la variable éxitus sí existe relación estadísticamente significativa con el peso al nacimiento, Apgar al minuto 1 y 5. No la relacionamos con días de estancia hospitalaria ya que podemos incurrir en un sesgo.

	Éxitus (media)	No éxitus (media)	P (U Mann-W)
EG sem	33,00±5,657	37,53±2,596	0,077
PRN gramos	1550±282,843	3125,67±753,191	0,033
Hb A1 %		5,512±0,844	0,133
Apgar 1		8,34±1,495	0,005
Apgar 5		9,63±0,764	0,001

Variable de agrupación: Exitus

Con respecto a la variable hemoglobina glicosilada materna durante la gestación, analizamos la relación con el resto, con el fin de obtener conclusiones en su uso como marcador de riesgo para el feto durante el embarazo. Encontramos que se relaciona de manera significativa con el peso al nacimiento mayor del p 90, con la hipoglucemia neonatal que precisa tratamiento intravenoso y con el embarazo por FIV.

	Hb glicosilada % (media) SÍ	Hb glicosilada % (media) NO	P (U Mann-W)

P<p10	5,686±0,908	5,494±0,844	0,365
P>p90	6,156±1,042	5,345±2,823	<u>0,000</u>
Reanimación	5,818±1,316	5,475±0,788	0,718
RPBF	5,879±1,184	5,458±0,788	0,252
Distres	5,522±0,989	5,502±0,823	0,792
Ictericia	5,915±1,211	5,428±0,740	0,091
Hipoglucemia	6,285±1,222	5,416±0,748	<u>0,019</u>
FIV	4,675±0,150	5,532±0,844	<u>0,005</u>

Discusión y limitaciones

Las mejoras en el tratamiento de la diabetes mellitus y los avances en obstetricia como la ecografía y la medición de la madurez pulmonar fetal, han disminuido la incidencia de problemas perinatales en los hijos de madre diabética. Con el tratamiento apropiado, las mujeres con un buen control de la glucemia y una enfermedad microvascular mínima pueden esperar que el resultado de su embarazo sea comparable al de la población general. (55). Nuestro objetivo con este trabajo es demostrar tales afirmaciones en una muestra de 198 pacientes hijos de madre diabética de una población de referencia; así como obtener un indicador fiable que indique morbimortalidad perinatal en estas gestaciones.

Antes del descubrimiento de la insulina, la mortalidad materna en las embarazadas diabéticas era del 25-40%, y la mortalidad perinatal superaba el 60%. (13) En la actualidad, según diversos autores, la mortalidad materna es prácticamente inexistente y la mortalidad perinatal se sitúa en torno al 3%, aproximándose a la observada en recién nacidos de madres no diabéticas (excluyendo la atribuible a las malformaciones congénitas) (12,22,23). Nuestros datos concuerdan con los de estos autores, ya que hemos observado 2 casos de mortalidad perinatal lo que equivale a 1%. En una serie de 215 hijos de madre diabética en el Brigham and Woman's Hospital de 1983 a 1984, la mortalidad perinatal total desde la semana 23 de gestación hasta el día 28 postparto fue 28 por 1000; aún menor que la encontrada. Hay que decir que no se contabilizaron las muertes intraútero, por lo que puede haber un pequeño sesgo.

En nuestro estudio se ha encontrado una relación significativamente estadística entre el éxito y que el recién nacido precise reanimación en el momento del nacimiento, con una $p=0,009$. Además también hemos obtenido relación entre el éxito y el RPF y asimismo entre éxito y distres respiratorio. Resaltar que existe mayor tasa de peso menor de p10 en los pacientes con éxito y más embarazos por FIV, con una p no significativa. En cuanto a la estimación del riesgo, el peso menor del percentil 10 actúa como factor de riesgo de éxito, así como también lo hace el embarazo por FIV. Todos estos datos obtenidos son de fácil entendimiento, puesto que cuantas más patologías tenga el neonato y más sufrimiento fetal padezca, las probabilidades de éxito

aumentan. Recordar que sólo obtenemos 2 casos de éxitus, por lo que estas relaciones no tienen mucho valor.

Asimismo, existe relación estadísticamente significativa entre el éxitus y el peso al nacimiento, Apgar al minuto 1 y 5.

Desarrollaron hipoglucemia en las primeras horas de vida que requirió tratamiento intravenoso el 7,6% de los casos de los HMD de nuestro estudio, una cifra mucho menor de la esperada si la comparamos con los resultados obtenidos por otros autores como Mountain, llegando al 54 %, (56). Así, Cloherty lo cifra en un 30-40% y Danglot-Banck hasta un 60 % (46). Esta cifra baja obtenida en nuestro estudio puede ser debida a que sólo reflejamos aquellos casos que precisan tratamiento intravenoso, mientras que en estos estudios incluyen toda cifra de glucemia baja, requiera o no tratamiento para su resolución. Otro factor que puede influir es el método de screening, pero es el mismo que se sigue en otras localizaciones. En nuestro medio se realiza control de glucemia capilar durante las primeras horas de vida a las 1,2,3,6,12,36 y 48 h; siguiendo las recomendaciones de Cloherty (55).

Es bien sabido que la incidencia de hipoglucemia aumenta en especial si ha existido un mal control durante el embarazo o si la glucemia materna se mantuvo elevada durante el parto (55, 56) No obtenemos datos sobre la cifra de glucemia materna preparto, así que no podemos realizar la comparativa, pero utilizamos la cifra de hemoglobina glicosilada materna en % como medida del control glucémico durante el embarazo. Encontramos que la cifra media de Hb glicosilada en el caso de hipoglucemia es de $6,285 \pm 1,22$, con una p significativa ($p=0.019$).

Por otra parte, sí observamos, concordante con la literatura, que existe una relación entre el tipo de diabetes materna y la hipoglucemia en el neonato: se ha encontrado en nuestro estudio que la diabetes materna pregestacional actúa como factor de riesgo de padecer el recién nacido hipoglucemia que requiere tratamiento intravenoso con un valor de 11,413 (4,471-29,132), en contraposición con la diabetes gestacional.

Se ha descrito una incidencia mayor de hiperbilirrubinemia en los RNHMD que en los recién nacidos normales, en el Briham and Women's Hospital se encontraron niveles de bilirrubina superiores a 16 mg/dl en el 19% de los HMD (55). En nuestro estudio presentaron hiperbilirrubinemia 25 pacientes precisando tratamiento con fototerapia, es decir, un 12,6%, que se acerca bastante a lo establecido. No se ha encontrado relación con el porcentaje de hemoglobina glicosilada, o las malformaciones.

Pese a que en épocas pasadas el síndrome de distres respiratorio (SDR) era 5-6 veces más frecuente en los HMD que en los recién nacidos de madres no diabéticas (57), en la actualidad, y gracias a las mejoras en el control de la diabetes durante el embarazo y a la menor incidencia de prematuridad extrema, no presentan un riesgo aumentado de padecer SDR respecto de recién nacidos hijos de madres sanas, con una incidencia calculada del 4% (55), aumentada en el caso de prematuridad, sufrimiento fetal o cesárea. En nuestro grupo la incidencia de SDR fue del 13,1% de los casos

Todo ello puede ser explicado por la prematuridad encontrada, que suelen tener más problemas de dificultad respiratoria, o por otros motivos de insuficiencia respiratoria diferentes al SDR como puede ser la malformación cardíaca, o miocardiopatía hipertrófica, neumonía o neumotórax, posibilidades que hemos englobado en nuestro estudio bajo el grupo de distres respiratorio. Por este motivo, obtenemos una relación significativa entre distrés y ecocardiografía patológica ($p= 0.01$), así como confirmamos que la prematuridad actúa como factor de riesgo a la hora de padecer distres respiratorio, con un valor de 18,900 (7,638-46,765) y que el parto por cesárea actúa como factor de riesgo en el distres respiratorio con un valor de 5,591 (2,663-11,738), como indica la literatura. Sin embargo no podemos establecer una relación significativa entre el control del embarazo con la cifra de Hb glicosilada y la incidencia de distres en el neonato.

Además hallamos que el parto múltiple actúa como factor de riesgo en el caso de riesgo de padecer distres respiratorio 6,181 (3,282-11,640).

Nosotros encontramos prematuridad (edad gestacional menor de 37 semanas) en un 18.2% lo que equivale a 36 pacientes. Según Cloherty, el

riesgo de parto pretérmino no está aumentado en pacientes con diabetes, situándose en torno al 12%. En nuestro caso la cifra es un poco mayor, puede ser explicado por nacimientos prematuros” iatrogénicos”, es decir provocados como consecuencia de CIR, sospecha de RPBF, hipertensión materna.... Recordar que según nuestro estudio, la prematuridad actúa como factor de riesgo a la hora de encontrar una ecocardiografía con patología, lo que puede ayudar a explicar la teoría de la iatrogenia.

La relación entre macrosomía y diabetes ha sido bien documentada en la literatura. Ya Berk en 1981, describió una incidencia de macrosomía, definida como un peso al nacimiento mayor del percentil 90 para la edad gestacional, del 43% en HMD frente al 11,4% de la población normal. Además, encontró correlación entre la existencia de macrosomía y el mal control metabólico en los dos últimos meses del embarazo(58). En una revisión del recién nacido hijo de madre diabética, realizada en Bilbao por Jordán García en 1999 se observaba un 15% de neonatos con peso elevado (59). Los HMD de nuestro estudio mostraron una incidencia de macrosomía del 16,2%, similar a lo reportado en otros estudios.

Coincidiendo con los hallazgos de Berk (58) y de Jordán (59), en nuestro estudio se apreció una correlación positiva entre los niveles de Hg A1c materna durante la gestación y el peso del recién nacido en los HMD, lo que induce a pensar que el grado de control metabólico materno puede influir en el desarrollo de la macrosomía.

En cuanto al tipo de diabetes y su relación con la macrosomía neonatal, encontramos que esta se presentó con una frecuencia similar en ambos grupos de embarazadas diabéticas (pregestacionales y gestacionales). Resultados parecidos a los nuestros han sido reportados por otros autores en sus trabajos (60). Sin embargo, otros investigadores refieren que la macrosomía neonatal se presenta con mayor frecuencia en las diabéticas pregestacionales, cuya enfermedad metabólica no tenga un tiempo de evolución prolongado, dado que en estos casos es más difícil alcanzar el control metabólico adecuado durante la gestación.(61)

La mayoría de los autores (62) refieren una incidencia de cesárea en los HMD alrededor del 50%. En nuestra serie, se realizó parto por cesárea en 25.3% de los casos. Únicamente presentaron riesgo de pérdida de bienestar fetal el 10.6 %, lo que está bastante por debajo del 26% descrito en otras series (62), además de puntuación en el test de Apgar altas: en el Apgar en el primer minuto la media fue de 8,27 puntos, con desviación típica de 1,617, en cambio a los cinco minutos es un poco mayor, el valor medio es de 9,58 con un rango de 5 y una desviación típica de 0.890. Creemos que estos resultados en general, entre los hijos de nuestras gestantes diabéticas, se debe al avance de la atención prenatal en los últimos años, lo que implica que ante la aparición de cualquier situación desfavorable para la madre y/o su hijo durante la gestación, se actúa rápida y eficientemente para así poder solucionar de manera satisfactoria el problema.

El retraso del crecimiento intraútero, definido por un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, es poco frecuente en diabéticas embarazadas, y se observa en relación con vasculopatía, retinopatía o nefropatía (56). Nuestros datos coinciden con esta afirmación, ya que en nuestra serie la incidencia fue del 6.1%.

Las anomalías congénitas son de 2 a 5 veces más frecuentes en el HMD (55) y en la actualidad son la causa del 30-50% de la mortalidad perinatal en estos pacientes, por lo que a medida que disminuye la mortalidad debida a otras causas como prematuridad, muerte intraparto, asfixia y SDR, las malformaciones se han convertido en la principal causa. Aproximadamente entre el 6 y el 10% de los embarazos complicados con diabetes muestran una anomalía estructural, en comparación con la frecuencia habitual de malformaciones del 2% en la población general (55).

La incidencia de malformaciones congénitas en los HMD del estudio se situó en el 8%, coincidiendo con la literatura y con las cifras publicadas por otros autores como Cousins (7,5 al 12,9%) (63)

Además del ya mencionado, son muchos los estudios que encuentran un aumento específico de las malformaciones mayores entre los hijos de madres

diabéticas, por lo que la asociación de diabetes materna con anomalías congénitas es bien conocida. Los niños hijos de madres insulino dependientes tienen un riesgo aumentado para malformaciones congénitas, especialmente mayores y multiorgánicas. Se comprometen con mayor frecuencia los sistemas cardiovascular, SNC, genitourinario y esquelético, coincidiendo parcialmente con los datos obtenidos en este estudio (cardiovascular 14 casos, SNC 1 caso, genitourinario 5 casos, esquelético 2 casos). Sin embargo, Schaefer sí coincide en esta distribución de malformaciones ya que encuentra al igual que nosotros, que las cardiopatías congénitas son el grupo más frecuente (37,6%), seguidas por las musculoesqueléticas (14,7%), SNC (9,8%) y anomalías que comprometen múltiples órganos y sistemas (16%) (64)

Además este autor expone que las anomalías congénitas en mujeres con DG afectan a los mismos órganos y sistemas que han sido descritos en mujeres con diabetes tipo 1 y en la misma frecuencia. Nosotros no hemos realizado un análisis profundo diferenciado entre un tipo de diabetes u otro, pero como ya hemos destacado en el apartado de resultados, en el caso de diabetes pregestacional existe un 4.3 % de malformaciones cardiovasculares (1/23) mientras que para la diabetes gestacional hallamos un 7.4% (13/175), con un RR no significativo de 1,837 (0,764-4,419). En el grupo de malformaciones del SNC no encontramos diferencia (0% frente a 0.4%), así como en otras malformaciones (4.3% versus 4%). Hay que tener en cuenta la diferencia de patología incluida como malformación cardíaca, ya que en el estudio se refieren a malformaciones mayores (tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos, hipertrofia septal asimétrica... (recordamos que en nuestro estudio no consideramos malformación cardiovascular hallazgos como CIA-OS, FOP, aneurisma del septo, aceleración del flujo pulmonar, estenosis de las ramas pulmonares, IT, IM o IP, ya que los incluimos en el apartado de anomalías en ecocardiografía. Sin embargo hemos incluido hipertrofia septal como en el estudio mencionado, ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica y CIV)

Uno de los objetivos de nuestro trabajo era relacionar la hemoglobina glicosilada materna como medida del control glucémico con la frecuencia de malformaciones, para poder establecer esta cifra como un factor de riesgo.

Según algunos estudios, la tasa de anomalías congénitas puede predecirse con el valor de la Hb A1c expresada en SDS en relación a los valores normales de las mujeres sanas. Así las madres con un valor de 0 SDS tienen un riesgo de 2%, similar a la población general, con valores superiores a 2 SDS el riesgo es del 3% mientras que éste aumenta al 10% cuando la hemoglobina es superior a 8 SDS.(56).No hemos obtenido significación estadística entre la Hb A1c y ningún tipo de malformación. Esto puede ser debido al pequeño número de datos obtenido (127 datos), puesto que no podemos tener acceso a las historias de los centro de especialidades donde se siguen muchas de las gestantes diabéticas. Por el contrario, estudios como el publicado en Neonatology en 2011 indican que no existe relación entre la hipertrofia septal y la cifra de Hb A1c, por lo que se trata de un tema controvertido en este momento (65)

En cuanto a la patología ecocardiográfica en general, incluimos las malformaciones cardiovasculares ya mencionadas, 5 casos de CIA amplia, 2 DAP sin repercusión y 4 casos de IM, IT o IP importantes, por lo que el porcentaje es un poco mayor (12.6%). La hipertrofia septal se encuentra en 7 casos, lo que equivale a un 28% del total de patología encontrada y un 3.5% del total. Esta cifra es mayor que las encontradas en los estudios más recientes, por ejemplo un estudio de 2007 publicado en European Heart Journal (66) donde dan una cifra de hipertrofia septal del 13%, a pesar de un estricto control glucémico. Este dato encontrado puede estar influido por el hecho de realizar ecocardiografía en todos los hijos de madre diabética, donde encontramos patología que no sospecharíamos por la exploración física. En otros estudios la cifra de hipertrofia septal se eleva hasta el 30%, y además no está influida por el control glucémico materno, por lo que indican realización de ecocardiografía a todos los neonatos hijos de madre diabética (66)

En el analítico de nuestro estudio, hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la prematuridad y la ecocardiografía patológica, así como entre la necesidad de ingreso hospitalario, el RPF, el distres respiratorio y la hipoglucemia que requiere tratamiento intravenoso y la ecocardiografía. Sin embargo, no hemos encontrado relación entre el tipo de diabetes materna y la ecocardiografía patológica; que era uno de los objetivos

fundamentales de este estudio, como hemos mencionado en el apartado de malformaciones cardíacas, aunque se refleja que las malformaciones son más frecuentes en el grupo de diabetes pregestacional. Otro dato a tener en cuenta es que los hijos de madre diabética con patología en la ecocardiografía tienen con más frecuencia un peso superior al p 90, aunque no es significativo. En la literatura no encontramos una relación clara entre las variables analizadas y la patología cardíaca, pero hay que recalcar que estos resultados son un factor de riesgo para tener patología cardíaca.

Actualmente no existe consenso sobre la necesidad de practicar ecografía cardíaca a todos los recién nacidos hijos de madre diabética, ya que unos autores defienden la necesidad de realizar una ecocardiografía a todo hijo de madre diabética y otros argumentan que no es necesario, puesto que la hipertrofia cardíaca puede regresar espontáneamente a valores normales los primeros meses tras el nacimiento sin secuelas posteriores ya que el corazón es capaz de realizar una rápida remodelación. Además tampoco hay acuerdo sobre los criterios de selección de la población diabética de riesgo para la cardiomiopatía diabética fetal. Una opción sería utilizar las variables relacionadas con el resultado patológico nombradas en el párrafo anterior para crear esos criterios de selección; aunque se deberían realizar más estudios para relacionar los cambios cardíacos fetales con los neonatales y encontrar factores de riesgo para maximizar el resultado de la ecocardiografía.

Dentro de las características del estudio, hay que tener en cuenta las limitaciones que han surgido:

- Probablemente en comparación con otras series históricas, la muestra seleccionada resulta pequeña y poco representativa para realizar estudios estadísticos de los que poder extraer conclusiones capaces de ser extrapoladas a la población general. Por todo esto los resultados han de interpretarse con cautela.
- Una limitación a tener en cuenta es que la selección de datos se ha realizado a partir de historias clínicas, y algunos de los datos no estaban reflejados en ellas, teniendo casos perdidos, sobre todo los referentes a los hábitos tóxicos de las gestantes.

- No hemos analizado la patología fetal o las malformaciones en aquellas gestaciones que no se completaron, por lo que la incidencia de éstas puede estar infravalorada.
- La ecografía cerebral sólo se realizó en aquellos pacientes ingresados en el hospital que así lo requirieron y no a toda la serie estudiada, por lo que los resultados no han sido analizados, ya que incurrimos en un sesgo. Lo mismo ocurre con la relación entre ingreso, hipoglucemia que requiere tratamiento intravenoso o ictericia que precisa fototerapia, ya que se entiende la necesidad de ingreso.
- La ecocardiografía no se realizó en el mismo momento a todos los recién nacidos debido a las características del servicio de cardiología pediátrica, sino que la media de días de vida del recién nacido en la realización de la primera ecocardiografía se sitúa en 57,9 días, con un mínimo de 0 y un máximo de 544 días, y una desviación típica de 74,54. Esto puede incurrir en un sesgo ya que patologías como la hipertrofia septal ha podido estar resuelta en los casos más avanzados.
- Cabe destacar que no se realizó ecocardiografía en 6 pacientes ingresados en UCI neonatal, lo que puede incurrir en un sesgo a la hora de interpretar nuestros resultados.

Conclusiones e implicaciones futuras

CONCLUSIONES:

1. La mortalidad perinatal en el hijo de madre diabética se sitúa en el 1%, y se relaciona con que el recién nacido precise reanimación en el momento del nacimiento, el RPF, el distres respiratorio y el test de Apgar. El peso menor del percentil 10 actúa como factor de riesgo de éxitus, así como también lo hace el embarazo por FIV.
2. Existe una relación entre la hipoglucemia que requiere tratamiento intravenoso y la cifra de Hb A1c materna. La diabetes materna pregestacional actúa como factor de riesgo de padecer el recién nacido hipoglucemia, en contraposición con la diabetes gestacional.
3. El parto por cesárea en el hijo de madre diabética actúa como factor de riesgo en el distres respiratorio.
4. El distres respiratorio y la prematuridad se relacionan de forma significativa con obtener una ecocardiografía patológica.
5. Existe una correlación positiva entre los niveles de Hg A1c materna durante la gestación y el peso mayor del p 90 del recién nacido en los HMD. Sin embargo, no existe tal relación con el tipo de diabetes materna.
6. La incidencia de malformaciones congénitas en los hijos de madre diabética del estudio se situó en el 8%,
7. En el caso de diabetes pregestacional existe una menor tasa de malformaciones cardiovasculares en comparación con la diabetes gestacional con un RR no significativo.
8. No hemos obtenido significación estadística entre la Hb A1c y ningún tipo de malformación

9. La hipertrofia septal se encuentra en 7 casos, lo que equivale a un 28% del total de patología encontrada y un 3.5% del total de los hijos de madre diabética; cifra similar a la de otros estudios.
10. La ecocardiografía patológica se relaciona con la necesidad de ingreso hospitalario, el RPF, el distres respiratorio y la hipoglucemia que requiere tratamiento intravenoso.
11. No hemos encontrado relación entre el tipo de diabetes materna y la ecocardiografía patológica

IMPLICACIONES FUTURAS:

En el futuro, este trabajo podría tener continuidad ampliando el grupo de pacientes a una muestra más grande y representativa, con pacientes de varios sectores de salud de la comunidad autónoma. Otra idea sería realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes, continuando con el análisis por ejemplo del desarrollo ponderoestatural y neurológico, obteniendo las variables necesarias para establecer el riesgo metabólico de cada uno; ya que se han descrito complicaciones en la edad adulta en relación con el desarrollo de diabetes. En relación con el seguimiento, también podría ser interesante realizar una búsqueda de los niños con patología cardíaca y observar si ésta se resuelve con la edad, cuánto tiempo tarda en desaparecer o sin embargo precisa cirugía.

Un dato que sería interesante analizar para continuar con este estudio sería el IMC materno como reflejo de la obesidad materna, que podría utilizarse como marcador de riesgo fetal, al igual que la hemoglobina glicosilada. Así mismo se podrían comparar los datos obtenidos en este trabajo divididos en el

grupo de pacientes ingresados y no ingresados, para ver las semejanzas y diferencias.

Por último, otro estudio relacionado con este podría ser analizar los niveles de insulina y leptina en sangre de cordón en el momento del parto de los hijos de madre diabética, ya que en la literatura se postula que existe un aumento de estas hormonas en la madre diabética que provoca un aumento de masa grasa fetal. Para ello, necesitaríamos la colaboración del servicio de Obstetricia.

Bibliografía

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Ginebra:WHO;1999.
2. Ramírez FR, Nazer J. Recién nacido hijo de madre diabética. Servicio de Neonatología. Universidad Católica de Chile 2001;26: 192-98.6.
3. Nazer J, García M. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. Rev Med Chile 2005; 133: 547-54.
4. Islas S, Revilla MC. Diabetes mellitus: Concepto y nueva clasificación. Islas S, Revilla-Monsalve C, editores. Diabetes mellitus. 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2004; Sección I, cap.1; pp:3-20.
5. Jovanovic L, Pettitt D J. Gestational Diabetes Mellitus. JAMA. 2001; 286: 2516-2518 5
6. Ferrara A, Hedderston MM, Quesenberry C P, Selby JV. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Glucose Thresholds. Diabetes Care. 2002; 25:1625-1630
7. García-Carrapato MR. The offspring of gestational diabetes. J Perinat Med 2003;31:5-11.
8. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, eds. Neonatología. Manejo básico, procedimientos, problemas en la guardia, enfermedades y fármacos. 4ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2002.p.467-73.
9. Delgado A. Recién nacido de madre diabética. En: Pombo M, Audí L, Bergadá C, Bueno M, Calzada R, Diéguez C, Ed. Tratado de endocrinología pediátrica. 3ª Ed. Madrid: McGraw Hill – Interamericana; 2002.p.1200-9.
10. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus, position statement. Diabetes Care 1999; 22: 574-6.
11. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: World Health Organization. 1999; 1-49.
12. Jones WC. Gestational diabetes and its impact on the neonate. Neonatal Network 2001; 20: 17-23
13. Holness MJ, Langdown ML, Sugden MC. Early-life programming of susceptibility to dysregulation of glucose metabolism and the development of type 2 diabetes mellitus. Biochem J 2000;349:657-65

14. Valdés Amador L. ¿ Qué sabemos de Diabetes Gestacional. Ciudad de La Habana: Ministerio de Salud Pública;2003.
15. Ramírez FR, Nazer J. Recién nacido hijo de madre diabética. Servicio de Neonatología. Universidad Católica de Chile 2001; 26: 192-98
16. García JH, Rodas LM. Morbilidad en el recién nacido con fetopatía diabética. Rev Med IMSS 2002; 40: 5-10.
17. Nazer J, García M. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. Rev Med Chile 2005; 133: 547-54
18. Danglon BC. Los hijos de madres diabéticas. Rev Mexicana de Pediatría 2004; 71: 248-57.10.
19. Mancillas AJ, Gómez UF. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, conceptos actuales. Revista de Endocrinología y Nutrición 2002; 1: 63-8
20. Datos relevantes sobre diabetes. Diabetes hoy para el Médico y el profesional de la salud. 2007; 8: 1774-5.
21. Couston DR. Diabetes in pregnancy. En: Fanaroff AA, Martin RJ, editores. Neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. 5ª ed. Saint Louis: Mosby Year Book; 1992.p.199-204.
22. Gorgojo Martínez JJ, Almodóvar Ruiz F, López Hernández E, Donnay Candil S. Incidencia de la diabetes mellitus gestacional según distintos criterios diagnósticos en la zona suroeste de Madrid. Influencia del diagnóstico sobre los parámetros materno-fetales. *RevClin Esp* 2002;202(3):136-41
23. Jiménez-Moleón JJ, Bueno Cavanillas A, Jiménez Aguilar MC, García-Martín M, Lardelli Claret P, Gálvez Vargas R. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional. Un estudio de base poblacional. *Toko-Gin Pract*2002;61(5):255-63.
24. A. Ronzón-Fernández, A. de la Maza-López, C. Maciábobes, C. García-Bao, M.J. Gómez-Castro Atención Primaria, 37:418-420
25. Mancillas AJ, Gómez UF. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, conceptos actuales. Revista de Endocrinología y Nutrición 2002; 1: 63-8
26. James LA, Waller DK. Maternal obesity, gestational diabetes and central nervous system birth defects. Epidemiology 2005; 16: 87-92.
26. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:619-37

27. La diabética gestante y su recién nacido. Problemas y tratamiento. Barcelona: Salvat Editores; 1981
28. MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editors. Avery's Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. 6ª ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005
29. Arie Riskin, MD. Infant of a diabetic mother. Up to Date 2012.
30. Restrepo O. Diabetes y embarazo -actualización. Rev Colomb Obstet. 2000;51(1):1-32.
31. Koivisto VA. Control del azúcar en sangre en las comidas durante el embarazo. Diab Voice. 2004;49 (número especial):26-8.
32. Pantoja M, Mazzi E. Imágenes pediátricas inusuales. Hijo de madre diabética (HMD). Rev Soc Bol Ped. 2001;40(2):1-5.
33. Almirón ME, Gamarra SC, González MS, Issler JR. Diabetes gestacional. Rev Posgr Vía Catedr Méd. 2005;152:23-7.
34. Sánchez-García L, Santos-Vera I. Informe estadístico anual. Departamento de Pediatría. Hospital de Gineco-Obstetricia #3, Centro Médico La Raza. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2007.
35. Casson F, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population study. Br Med J. 1997;315:275-8
36. Jenson DM, Damm P, Moelsted-Pederson L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. Diabetes Care. 2004;27:2819-23
37. Doblado M, Moley KH. Glucose metabolism in pregnancy and embryogenesis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007; 14:488-93.
38. Mills JL, Knopp RH, Simpson J et al. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. New Engl J Med 1988;318:671-6
39. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, et al. First-trimester hemoglobin A and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology 1989;39:225-31
40. Anders Aberg, Lena Westbom, Bengt Kallen. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. Early Human Development 2001;61:85-95

41. Mongiovi M, Fesslova V, Fazio G, et al. Diagnosis and prognosis of fetal cardiomyopathies: a review. *Curr Pharm Des.*2010;16:2929-34
42. Verhaeghe J, Van Herck E. Oxidant balance markers at birth in relation to glycemic and acid-base parameters. *Metabolism.*2011;60:71-7.
43. Meur S, Mann NP. Infant outcomes following diabetic pregnancies. *Paediatrics and Child Health.*2007;17:217-22.
44. Landy HJ. The impact of maternal illness on the neonate. En: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editors. *Avery's Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn.* 6ª ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.p.207-9.
45. Regnault TRH, Limesand SW, Hay Jr WW, editors. Aspects of fetoplacental nutrition in intrauterine growth restriction and Macrosomia. *Nutrition and Metabolism.*2006:32-36
46. Danglot-Banck C, Gómez-Gómez M. Los hijos de madres diabéticas. *Rev Mex Pediatr.* 2004; 71: 248-57.
47. Hay Jr WW, Roxance PJ. Continuous glucose monitoring for diagnosis and treatment of neonatal hypoglycemia. *J Pediatr.*2010;157:180-2
48. Banerjee S, Mimouni FB, Mehta R, et al. Lower whole blood ionized magnesium concentration in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magnes Res.*2003;16:127-30.
49. Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Kultursay N. Polycythaemia in Infants of Diabetic Mothers: beta-hydroxybutyrate Stimulates Erythropoietic Activity. *J Int Med Res.*2011;39:815-21
50. William W, Hay JR. Care of the Infant of the Diabetic Mother. *Curr Diab Rep* 2012;12:4-15
51. Ellis H, Kumar R, Kostyrka B. Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers. *J Pediatr Surg.*2009;44:2343-246
52. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30 suppl 2:169-74.
53. Thorn SR, Regnault TRH, Brown LD, Hay JR WW. The Intrauterine Growth Restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin Reprod Med.*2011;29:225-36

54. Nelson CA, Wewerka S, Thomas KM, Tribby-Walbrigde S, de Regnier R, Georgieff M. Neurocognitive sequelae of infants of diabetic mothers. *Behav Neurosci*. 2000; 14: 950-6
55. Cloherty JP. Diabetes mellitus. En: Cloherty JP, Stark AR, eds. *Manual de cuidados neonatales*. 3ª ed. Barcelona:Masson; 2002. p.13-24.
56. Mountain KR: The infant of the diabetic mother. In *Diabetes in pregnancy*. Oats JN (ed) *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 1991; 5:413-442.
57. A.L.Gómez-Gila. Actualizaciones en Endocrinología Perinatal. 1º ed. Barcelona:J&C ediciones médicas; 2009;25-37
58. Berk MA; Mimouni F; Miodovnik M; Hertzberg V; Valuck J: Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; 83:1029-1034.
59. Jordán García, J.M. Quintillà Martínez, E. Alcover Bloch, G. González Luis, J.M. Rodríguez-Miguélez, J. Figueras Aloy. Morbilidad del recién nacido hijo de madre diabética en relación con la macrosomía. *An Esp Pediatr* 1999;50:275-278.
60. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcome in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *QJ Med*. 2001;94(7):347-56.
61. Neiger R. Fetal Macrosomia in the Diabetic Patient. *Clin Obstet Gynecol*. 1992;35(1):138-50.
62. Merino P, Vera C, Carvajal J. Efectos del tratamiento de la diabetes mellitus gestacional sobre los resultados del embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2005;70(3):203-5.
63. Cousins L: Etiología y prevención de anomalías congénitas en lactantes de mujeres con diabetes manifiesta. *Clin Obstet Gynecol North Am* (edición española) 1991; 3:469-480.
64. Schaefer UM, Buchanan TA, Xiang AN, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet & Gynecol* 2002; 186: 751-6.

65. Åman J, Hansson U, Östlund I, Wall K, Persson B. Increased fat mass and cardiac septal hypertrophy in newborn infants of mothers with well-controlled diabetes. *Neonatology* 2011;100:147-154
66. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *European Heart Journal* 2007;28:1319-1325